

**Klinische Studie einer prospektiven, randomisierten,
placebokontrollierten Einfachblindstudie zur Wirksamkeit einer
Lasertherapie (Low Level Energy Laser; LLEL) an definierten
Akupunkturpunkten auf Schmerz und Befindlichkeit bei Patienten
mit einem Fibromyalgiesyndrom.**

D i s s e r t a t i o n

zur Erlangung des akademischen Grades
doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt dem Rat der Medizinischen Fakultät
Friedrich - Schiller - Universität Jena

von Karsten Große
geboren am 07.02.1973 in Jena

2008

Meiner Familie

Gutachter:

1. Frau Professorin Dr. med. C. Uhlemann, Universitätsklinikum Jena
2. Herr Professor Dr. med. U. Lange, Bad Nauheim
3. Herr PD Dr. med. habil. W. Meißner, Universitätsklinikum Jena

Inhaltsverzeichnis

1. EINLEITUNG	6
1.1. Theorie des Fibromyalgiesyndroms	6
1.1.1. Medizinhistorischer Hintergrund	6
1.1.2. Epidemiologie	6
1.1.3. Klinisches Bild und Definition des Fibromyalgiesyndroms (FMS)	9
1.1.4. Pathogenese, Pathophysiologie und Symptomatologie der Fibromyalgie	15
1.1.5. Psychodynamische Erklärungsmodelle zur Pathogenese der Fibromyalgie	25
1.2. Klassische Akupunktur	28
1.3. Grundlagen der Lasertherapie an Akupunkturpunkten	30
1.3.1. Geschichte des Lasers	32
1.3.2. Physikalische Grundlagen	32
1.3.3. Entwicklung, Einsatz, Wirkungsphysiologie und biologische Wirkungen	34
1.3.4. Dosis- Wirkung- Beziehungen (Laserdosierung)	37
1.4. Behandlungsoptionen der Fibromyalgie	40
1.4.1. Physiotherapie	40
1.4.2. Pharmakotherapie	41
1.4.3. Psychotherapie – Kognitive Therapien	44
1.4.4. Hyperthermie	44
2. FRAGESTELLUNG	48
3. PATIENTEN UND METHODIK	49
3. 1. Patienten	49
3.1.1. Einschlusskriterien	49
3.1.2. Ausschlusskriterien	49
3.1.3. Demographische Daten	50
3.2. Behandlungsablauf	55
3.3. Material, Methode und physikalische Parameter	56
3.4. Lasertherapie an den Akupunkturpunkten	58
3.5. Kontrollzeitpunkte	59
3.6. Bewertungskriterien	59

3.7. Subjektive Parameter	60
3.7.1. Hauptzielparameter SF 36 (globale Gesundheit)	60
3.7.2. Hauptzielparameter FIQ (spezifischer Gesundheitstest)	60
3.7.3. Nebenzielparameter	61
3.7.3.1. Schmerz	61
3.7.3.2. Schmerzintensität - Visuelle Analogskala (VAS)	61
3.7.3.3. Druckschmerzschwelle (PPT) - positive tender points	61
3.7.3.4. FMS spezifische Allgemeinsymptome	62
3.8. Objektive Parameter	63
3.8.1. Zytokine (Interleukine im Serum und Plasma)	63
3.8.2. Probenaufarbeitung, Versuchsablauf und Auswertung	63
3.9. Statistische Prüfmethodik	65
4. ERGEBNISSE	66
4.1. Subjektive Parameter	66
4.1.1. Hauptzielparameter	66
4.1.1.1. Spezifische Gesundheit (Fibromyalgia Impact Questionnaire [FIQ])	66
4.1.1.2. Globale Gesundheit - Short form 36 (SF 36)	68
4.1.1.2.1. Körperliche Schmerzen – Bodily Pain (BP)	71
4.1.1.2.2. Emotionale Rollenfunktion – Role Emotion (RE)	73
4.1.1.2.3. Körperliche Funktionsfähigkeit – Physical Function (PF)	74
4.1.1.2.4. Physische Beeinträchtigung – Physical Component Score (PCS)	75
4.1.1.2.5. Psychische Beeinträchtigung – Mental Component Score (MCS)	76
4.1.2. Nebenzielparameter	78
4.1.2.1. Schmerz	78
4.1.2.1.1. Schmerzintensität im wöchentlichen Verlauf und follow up	78
4.1.2.1.2. Globale Schmerzintensität (VAS) zu den Meßzeitpunkten	80
4.1.2.1.3. Druckalgometrie – Tender points (TP)	83
4.1.2.1.4. FMS spezifische Allgemeinsymptome	84
4.1.2.1.4.1. positive tender point (t.p.)	88
4.1.2.1.4.2. Schmerzen	89
4.1.2.1.4.3. Vegetative Dysregulation	90
4.1.2.1.4.4. psychische Affektionen	91
4.1.2.1.4.5. mechanische Hyperalgesie	92
4.1.2.1.4.6. Schlafverhalten	93
4.1.2.1.4.7. Migräneintensität, -häufigkeit	94
4.1.2.1.4.8. Reizdarmsyndrom	95
4.1.2.1.4.9. Allergie	96
4.1.2.1.4.10. Sicca- Symptom	97
4.2. Objektive Parameter	98
4.2.1. Bestimmung von Interleukinen im Plasma und Serum	98
4.2.1.1. IL 8 im Serum	98
4.2.1.2. IL 8 im Plasma	99
4.2.1.3. IL 2 im Serum	100
4.2.1.4. IL 2 im Plasma	101

5. DISKUSSION	102
5.1. Subjektive Parameter	104
5.1.1. Parameter der Lebensqualität	104
5.1.1.1. Globaler Gesundheitszustand (Short form 36, [SF – 36])	104
5.1.1.2. Spezifische Beeinträchtigung (FIQ)	105
5.1.2. Nebenzielparamter	107
5.1.2.1. Schmerzintensität - Visuelle Analogskala (VAS)	107
5.1.2.2. Druckschmerzschwelle - Pressure Pain Threshold (PPT)	107
5.1.2.3. Allgemeiner Symptomenscore (Nebenkriterien)	108
5.2. Objektive Parameter – Zytokine: IL-2, IL- 8	110
6. RESÜMEE UND AUSBLICK	111
7. ZUSAMMENFASSUNG	114
8. LITERATURVERZEICHNIS	121
9. ANHANG	146
DANKSAGUNG	156
LEBENS LAUF	157
EHRENWÖRTLICHE ERKLÄRUNG	159

Abkürzungen und Symbole

Abb.	Abbildung
ACR	American College of Rheumatology
ACTH	Adreno- Cortiotropes Hormon
ADP	Adenosin- 5'-diphosphat
AP	Akupunkturpunkt
ATP	Adenosin- 5'-triphosphat
ART	Acupuncture randomised trial
BP	Bodily Pain
bezgl	bezüglich
C	cervikal
CFS	Chronic Fatigue Syndrom
CRH	Cortico Realising Hormon
bzw.	beziehungsweise
d.h.	das heißt
DHEAS	Dehydroepiandrosteron
DNS	Desoxynucleotid acid
DNIC	Diffuse noxische inhibitorische Kontrolle
DSS	Druckschmerzschwelle
EEG	Follikelstimulierendes Hormon
FH	Elektro- Encphalo- Gramm
FIQ	Fibromyalgia Impact Questionnaire
FMS	Fibromyalgiesyndrom
FSU	Friedrich-Schiller-Universität
GABA	Gammaaminobuttersäure (-acid)
GERAC	German Acupuncture trials
GRH	Gonadotropin releasing Hormon
GH	General Health
HLA	Histocompatibility antigen
HAT	Hydroxytryptamin
Hz	Hertz
IL	Interleukin
kg	Kilogramm
kp/cm ²	Kilopond pro Quadratcentimeter
LH	Luteinisierendes Hormon
LLEL	Low Level Energy Laser
Mall.	Malleolus
M	Median
M.	Musculus
min.	Minimum
max.	Maximum
MCS	Mental Component Score
mg	Milligramm
MH	Mental Health
Min.	Minimum
min.	Minute/-en
mm	Millimeter
MV	Mean Value/ Mittelwert
NAD(H)	Nicotinamid-Adenin- Dinukleotid

N	Anzahl
nm	Nanometer
NBS	normbasierte Skalierung
NNT	Number needed to treat
NSAR	nichtsteroidale Antirheumatika
NRSP	Non Restorative Pattern
OR	Odds Ratio
PCS	Physical Component Score
PF	Physical Functioning
Pkt.	Punkt/-e
PPT	Pressure Pain Threshold
Q	Quartil
QRS	Quantitative sensorische Testung
RE	Role Emotional
REM	Rapid Aye Movment
RNA	Ribonukleidacid
ROS	Reactiv Oxygen Species
RP	Role Physician
s	Sekunde
SE	Standard Error/ Standardfehler
SF	Social Functioning
SF- 36	Short- Form 36
s.o.	siehe oben
UV	Ultraviolett
Tab.	Tabelle
T.p.	Tender point/-s
TCM	Traditionelle Chinesische Medizin
TNF	Tumornekrosefaktor
TSH	Thyreoideastimulierendes Hormon
VAS	Visuelle Analogskala
VT	Vitality
W/cm ²	Watt pro Quadratzentimeter
WDR	Wide dynamik range
ZP	Zeitpunkt

1. Einleitung

1.1. Theorie des Fibromyalgiesyndroms

1.1.1. Medizinhistorischer Hintergrund

Chronische großflächige Schmerzen im muskulo- skelettalen System werden schon seit der Antike beschrieben (Masi 1998). Erstmals erwähnt werden fibromyalgieartige Symptome in der chinesischen Literatur im 12. Jahrhundert. Im Laufe des 18. Jahrhunderts kam es erstmalig zu einer Unterscheidung zwischen Gelenkrheuma und Muskelrheuma. Zu Beginn des 19. Jahrhunderts wurden zum ersten mal „tender points“ beschrieben. Anfang des 20. Jahrhunderts nahm man an, dass das Muskelrheuma als Folge einer Muskelfaserentzündung (Fibrositis) zu sehen ist. 1904 beschreibt der englische Pathologe Gowers die „fibrositis“ (Gowers 1904). Obwohl ab 1968 Fälle von einer möglichen Fibromyalgie erkannt wurden, spricht Hench erst 1976 von „fibromyalgia“ (Hench 1976). Yunus definierte 1981 das Krankheitsbild „Fibromyalgie“ und ersetzte damit die früheren Begriffe „Fibrositis“ der angloamerikanischen Literatur und die „generalisierte Tendomyopathie“ im deutschsprachigen Raum. Beide Bezeichnungen suggerieren pathophysiologische Zusammenhänge, die bis heute noch nicht bewiesen werden konnten. (Yunus et al. 1981). Erst 1990, in einem Konsensus von 16 Zentren in den USA (ACR = American College of Rheumatology) und Canada, wurde das Krankheitsbild „Fibromyalgie“ als offizielle Bezeichnung angenommen (Wolfe et al. 1990).

1.1.2. Epidemiologie

Die Prävalenz des FMS unter Verwendung der ACR - Kriterien wird in der Literatur mit 0,7 – 10 % , in Deutschland bei 2%, angegeben. Dies bedeutet, dass ca. 880/100000 Einwohnern in den Industrieländern betroffen sind (2003). Ihre Inzidenz beträgt 80/100000. Sie nimmt den dritten Rang nach den Arthrosen und den Wirbelsäulensyndromen der am häufigsten gestellten Diagnosen in einer rheumatologischen Praxis ein (Offenbaecher et al. 1998). Deformierungen oder Funktionseinschränkungen, wie sie z. B. bei der rheumatoiden Arthritis auftreten, kommen bei der FMS nicht vor. Diese Patientenklientel wird aber viermal häufiger operiert als ein Vergleichskollektiv (Wyttenbach 1987).

Das Krankheitsbild betrifft mit einem Anteil von 80 – 90 % vor allem Frauen in einem Verhältnis von (6) – 9 :1 zu Männern mit einer Prävalenz von 3,4% bei Frauen und

0,5 % bei Männern (Bennett 2001, Schochat 2003). Bemerkenswert ist, dass Männer stärker in ihrer Befindlichkeit beeinträchtigt sind als Frauen (Schoen 1995). Der Krankheitsbeginn liegt gegen Ende des 30. Lebensjahrs und kommt Mitte des 40. Lebensjahres voll zur Ausprägung. Nach dem 60. Lebensjahr geht die Beschwerdesymptomatik oft zurück. Durchschnittlicher Krankheitsbeginn ist das 35. Lebensjahr mit einem Gipfel zwischen 30 und 50. In Deutschland geben 13,5 % der Frauen im Alter zwischen 35 und 74 Jahren chronische ausgebreitete Schmerzen an, vergleichbar mit einer Prävalenz von 10 – 17 % in epidemiologischen Studien anderer Länder. Eine weitere Studie aus Deutschland ging der Frage nach, in wie weit sich hinter Rückenschmerzen eine noch nicht erkannte Fibromyalgie verstecken könnte und ob eine mögliche Verbindung zwischen Rückenschmerzen und bei den Fibromyalgiekomponenten „chronisch ausgebreitete Schmerzen“ und „druckschmerzhaft Körperpunkte“ (tender points) bestehen. Bei 12,6% fanden sich chronisch ausgebreitete Schmerzen, jedoch nur 1% konnte als FMS diagnostiziert werden. Die Zahl der positiven druckschmerzhaften Punkte stieg mit der Schwere der Rückenschmerzen, und es zeigte sich eine Zunahme somatischer und psychischer Beeinträchtigungen in Abhängigkeit von der Anzahl der positiven tender points. Dies kann als Ausdruck einer zunehmenden Allodynie (mechanischen Hyperalgesie) gedeutet werden (Bruckle und Zeidler 2005a).

In einer in den USA durchgeführten Studie an „Amish people“, die bewusst jeglichen technischen Fortschritt und Versicherungen ablehnen, wurde die Frage gestellt, ob die hohe Prävalenz des FMS auf dem sozialen Sicherungssystem der westlichen Welt beruht. Diese Untersuchung brachte als Ergebnis eine höhere Prävalenz (7,3%) in der untersuchten Gruppe als in der Bevölkerungsstichprobe aus England (White und Thompson 2003). Somit konnte die aufgeworfene Frage nicht gestützt werden.

Aus weiteren epidemiologischen Untersuchungen ist bekannt, dass der Verlauf des FMS variabel ist. Die Daten des Beschwerdeverlaufs scheinen von der Versorgungsstufe, in der die Patienten untersucht werden, abhängig zu sein. Circa 50% der in einer hausärztlichen Praxis behandelten Patienten konnten nach 2 Jahren nicht mehr die ACR - Kriterien erfüllen (Granges et al. 1994), jedoch wiesen Patienten, welche an einem universitären rheumatologischen Zentrum (Tertiärversorgung) behandelt wurden, nach 6 – 7 Jahren unveränderte Symptome auf (Baumgartner et al. 2002, Wolfe et al. 1997).

Weitere psychosoziale Variablen, welche den Verlauf des FMS beeinflussen, sind belastende Lebensereignisse, Alltagsbelastungen, Katastrophisieren und geringe Selbstkontrollüberzeugung (Buskila 2001).

Das Fibromyalgiesyndrom ist eine chronisch verlaufende Erkrankung, wobei Remissionen, die spontan oder ärztlich induziert sind, sich in der deutschsprachigen Literatur auf Raten zwischen 1 – 10 % belaufen (White 2001). Eine symptomatische Therapie führt zu keiner wesentlichen Besserung der Symptome (Henriksson 1994). In größeren Studien wurden meist Beschwerdezeiträume von 15 und mehr Jahren festgestellt (Wall 1994). Insgesamt kann man das Beschwerdebild als stabil einschätzen, wobei sich auch ein „entdifferenziertes Schmerzsyndrom“ im Sinne eines therapieresistenten Ganzkörperschemas entwickeln kann (Raspe et al. 1994). Aus den bisher genannten Zahlen lässt sich ableiten, dass es unterschiedliche Verlaufsformen und Schweregrade des FMS gibt. Da noch keine nationalen und internationalen Schweregradeinteilungen existieren, wurden insbesondere für den Bereich der sozialmedizinischen Begutachtung, in Anlehnung an die Anhaltspunkte für die ärztliche Gutachtertätigkeit, Schweregradeinteilungen entwickelt und vorgeschlagen (Häuser 2002). Durch den unzureichenden Behandlungserfolg und vielfach gestellte Rentenanträge werden immense gesundheitsmedizinische Kosten verursacht (Strobel 1998, Wolfe 1997). Das FMS ist eine der häufigsten Gründe für Arbeitsunfähigkeit und vorzeitige Verrentung, jedoch geht es dieser Klientel nach einer Verrentung nicht besser. Einerseits ist jeder zweite Betroffene in Großbritannien nach vier Jahren nicht mehr berufstätig, andererseits galten 50 % der FMS- Patienten, denen eine Krankengeldzahlung verweigert wurde, nach zwei Jahren als „geheilt“ (Jäckel 2003).

Aus einer kanadischen Studie geht hervor, dass Patienten mit FMS doppelt so viele direkte Krankheitskosten verursachen wie eine alters- und geschlechtskonforme Vergleichsgruppe mit einer Kostendifferenz von 493 \$/ Jahr (White et al. 1999).

Die Arbeitsgruppe um Jackel beschreibt die Situation in Deutschland ausführlich und geht dabei insbesondere auf die Situation und Perspektiven der Rehabilitation bei muskulo- skelettalen Erkrankungen ein (Jackel 1999). In einer aktuellen Studie, die insbesondere arbeitslose Patienten mit einer Fibromyalgie einschloss, wurde festgestellt, dass durch multiple frustrane Behandlungsversuche hohe wirtschaftliche Kosten verursacht werden (White et al. 2008).

1.1.3. Klinisches Bild und Definition des Fibromyalgiesyndroms (FMS)

Viele Autoren haben bereits in der Vergangenheit versucht, das Fibromyalgiesyndrom zu definieren. Es besteht immer noch Uneinigkeit über eine genaue Definition (und kann daher nur ein Versuch darstellen), da weder Ätiologie noch die Pathogenese in ihren Zusammenhängen verstanden worden sind. Deshalb bezeichnet Leiber das FMS als ein Syndrom erster Ordnung (Leiber 1990).

Der Krankheitsbegriff Fibromyalgiesyndrom gilt als chronisches Schmerzsyndrom mit vegetativen Dysregulationen und psychischen Auffälligkeiten. FMS – Patienten haben daher zumeist neben den o.g. generalisierten Schmerzen einen bereits schon erwähnten Reizdarm, Katarrh, Herz- Rhythmusstörungen, Schlafstörungen u. ä. Hinzu kommen Defizite im kognitiven Bereich wie Konzentrationsstörungen und Gedächtnisschwächen, depressive Verstimmungen sowie eine morgendliche Steifheit und Weichteilschwellung, die sich vor allem an den Händen und Füßen äußern. Alles in allem sind diese Patienten physisch und psychisch schnell erschöpfbar. Die Symptome sind nicht an jedem Tag gleichstark ausgeprägt, aber immer vorhanden (Uhlemann 2002b, Uhlemann 2007a). Es ist eines der „farbigsten und faszinierendsten“ Leiden des Menschen (Schmidt 1991), wobei der Anspruch auf eine eigene Diagnose sehr umstritten ist (Ehrlich 2003). Das FMS ist also de facto keine Diagnose, sondern ein Phänotypus – ein Merkmals- oder Erscheinungsbild, welches vor allem dadurch gekennzeichnet ist, dass die Patienten über generalisierte muskulo - skelettale Schmerzen klagen. Im englischen sagt man auch „Pain – all over – patients“ und spricht im Zusammenhang mit FMS auch von Seelenrheumatismus (Uhlemann 2007a, Uhlemann 2007b, Uhlemann 2002a). Das Spektrum der Symptome reicht von nahezu Beschwerdefreiheit bzw. mäßig wahrnehmbare Schmerzen bis hin zu kaum erträglichen Schmerzen, wovon ca. 10 % der Patienten betroffen sind (Wall 1994). Bei der klinischen Untersuchung findet man typische Schmerzpunkte (tender points) an den Übergängen zwischen Muskel, Sehne, Faszien oder deren knöchernen Ansätze. Wenn von diesen druckschmerzhaften Punkten auch Schmerzen und Parästhesien entlang des Myotoms und Dermatoms auslösbar sind (Ketten – Tendomyose), so spricht man von trigger points. Der Schmerz gilt somit als ein führendes Symptom und rückt in den Mittelpunkt der weiteren Betrachtungen, denn er greift über die Sehnen hinaus und bezieht Faszien, Bänder, Kapseln, also alle an der Haltung und Bewegung beteiligten bindegewebigen, kraftspeichernden oder – übertragenden Faserverbände ein. Somit beschränkt er sich auf die funktionellen Syndrome, bei denen sich an den beteiligten

Gewebe keine strukturellen oder organischen Veränderungen nachweisen lassen. In diesem Fall spricht man auch von einer Tendomyopathie Typ II (Wall 1994, Jacobsen 1998, Gross 1996). Funktionsstörungen sind bei diesem Krankheitsbild im Vergleich zu anderen rheumatischen Erkrankungen grundsätzlich als reversibel anzusehen. In neueren Studien bezüglich des Vorhandenseins oder Nicht-Vorhandenseins der sog. tender points wurde in der Arbeitsgruppe von Mense die Problematik der tender points versus trigger points genauer untersucht. Dabei wurde herausgearbeitet, daß tender points ein zentralnervöses Phänomen und myofasziale trigger points ein peripheres Geschehen darstellen. Bei Patienten mit einem Fibromyalgisyndrom wurden deshalb oft irrtümlicherweise myofasziale Triggerpunkte als tender points angenommen, so dass diskutiert werden muss, ob tender points als valides Kriterium der FMS Bestandteil der Diagnosesicherung bleiben oder ob andere Merkmale, die mit dem Krankheitsbild vergesellschaftet sind, in den Vordergrund der wissenschaftlichen Diskussion rücken (Mense 2006, Mense 2008).

Neben den schon bereits erwähnten Schmerz als Hauptsymptom, sind noch weitere Leitsymptome von großem Interesse:

1. Muskelschmerzen:

Im Vordergrund stehen die Dauerschmerzen und die Ruheschmerzen, wobei 50 % der Patienten „überall“ Schmerzen angeben (Crofford 1998, Gross 1996, Wall 1994). Man spricht auch von generalisierten Schmerzen. Besonders schmerzempfindlich sind die bereits erwähnten fraglichen „tender points“ (Mense 2006). Arme und Beine sind häufiger betroffen als die Wirbelsäule und andere vereinzelt Muskelgruppen. Oft werden Haltungsstörungen der Wirbelsäule beobachtet, insbesondere treten Skoliosen in Erscheinung. Diese Veränderungen sind dann eher monolokulär in der Lumbal – und Cervicalregion (Muller et al. 1998). Die Patienten beschreiben eine allgemeine Reizbarkeit der Nerven und eine Überempfindlichkeit der Haut, des Geruches und des Gehörs.

2. Kopfschmerzen und Migräne

Einige Patienten fühlen sich neben ihren Schmerzen sehr gedrückt, depressiv oder sehr ängstlich. Mehr als die Hälfte verspürt einen Spannungskopfschmerz, der häufig vom Occiput nach vorne zieht oder in der Augen – und Schläfenregion lokalisiert ist.

Zusätzlich leiden einige Patienten an einer klassischen Migräne, die sich mit einseitigem Kopfschmerz, Übelkeit, Licht- und Lärmscheu sowie einer Aura bemerkbar macht.

3. Schwellung und Steifigkeit:

Die Patienten klagen häufig morgens über ausgeprägte Steifigkeit der Gelenke und das Gefühl, dass diese angeschwollen seien, obwohl eine Schwellung nicht immer sichtbar ist. Weiterhin treten sichtbare Schwellungen im Bereich der Augen, Wangen und an den Fingern auf. Frauen leiden unter Spannungsgefühl in der Brust und vor allem im Unterleib. Bei vielen Patientinnen nehmen diese Beschwerden vor und während der Menstruation deutlich zu (Wall 1994).

4. Erschöpfung und Mattigkeit:

Eine der wichtigsten Symptome des FMS stellen die Erschöpfung, Mattigkeit und Müdigkeit dar. Diese massive Abgeschlagenheit fehlt selten und quält die Patienten sehr. Sie ist oft derart ausgeprägt, dass einer regelmäßigen Berufstätigkeit nicht mehr nachgegangen werden kann (Wall 1994, Crofford 1998). Häufig treten Konzentrationsstörungen und der Eindruck eines „benebelten Zustandes“ (oft als „fibrofog“ bezeichnet) hinzu. Ebenso häufig kommen Schlafstörungen vor, die sich in einem leichten Schlafzustand mit häufigem Aufwachen und nicht wieder einschlafen können äußern, so dass über den ganzen Tag eine Mattigkeit besteht. Dies führt zu einem weiteren Anstieg der Symptomatik im Sinne eines Circulus vitiosus (Branco et al. 1994, Burns et al. 2008)

5. Magen-, Darmbeschwerden, Allergien und Kreislaufstörungen:

Weitere wichtige Symptome des FMS sind das Aufstoßen, ein Völlegefühl verbunden mit Sodbrennen, vermehrte Darmgeräusche mit Blähungen und Flatulenz und dem Stuhlqualitätswechsel zwischen Verstopfung und Diarrhoe. Weiterhin besteht häufiger Stuhldrang am Tag ohne positiven Effekt. Diese Symptome sprechen für ein Kolon irritabile (Reizkolon), bzw. auch das Reizdarmsyndrom (RDS), woran 80- 90 % der Patienten leiden (Bruckle und Zeidler 2005b, Carville et al. 2008).

Entwicklungsgeschichtlich gesehen stellt der Darm so etwas wie unser „Gemütsbett“ bzw. unser zweites Gehirn dar. Als Beispiel sei an emotionale Reaktionen wie Angst und Glücksgefühle gedacht, worauf der Darm mit den verschiedensten Reaktionen

reagiert. Wegen seiner Mucosabarriere der Schleimhaut stellt der Darm im immunologischen System einen wichtigen Faktor dar (Goebel et al. 2002, Ek et al. 1998, Ericsson et al. 1997, Watkins et al. 1995, Sprotte 2002). Auf den immunologischen Schwerpunkt, mit Bestimmungen der Lymphozyten und deren Subpopulationen, wird in der Literatur bei Fibromyalgiepatienten noch nicht näher eingegangen. Es stellt sich die Frage, ob es signifikante Unterschiede auch im Immunsystem bei Fibromyalgie betroffenen Patienten gibt, wie es bei Erkrankungen aus dem rheumatischen Formenkreis, zum Beispiel der aktivierten rheumatoiden Arthritis, der Fall ist (Klüber 1999, Klüber et al. 2000, Sprotte 2002).

Allergien reichen vom leichten Heuschnupfen bis hin zum Asthma bronchiale. Fibromyalgiepatienten sind meist (60 % der Patienten) kälteempfindlich, was sich in kalten Akren oder in der Raynaud Symptomatik äußert. Ein Karpaltunnelsyndrom ist nicht selten zu beobachten und wird oft ohne Erfolg operiert. Unspezifische Schmerzen zeigen sich vor allem in der Oberarmmuskulatur, die besonders nachts sehr häufig auftreten. Kreislaufsensationen in Form von Schwindelgefühlen werden von den Patienten als sehr beeinträchtigend beschrieben (Wall 1994). Im Kontrast zu dieser Fülle von Beschwerden steht das Fehlen von objektivierbaren Befunden. Routinelaboruntersuchungen, bildgebende Diagnostik wie Röntgen- und Ultraschalluntersuchungen, Computertomogramme, Szintigramme oder Kernspintomogramme bleiben oft blande oder zeigen andere pathologische Befunde, die zu einer indikationsbezogenen operativen Fehldiagnose führen (Jacobsen 1998, Wall 1994, Wyttenbach 1987).

Einige Autoren teilen die Fibromyalgie in eine primäre und sekundäre Form ein (Biewer et al. 2004, Schochat 2003), andere in Subgruppen und Schweregrade mit Behinderungsgrad in Analogie zur rheumatoiden Arthritis (Häuser 2004). An dieser Stelle sei angemerkt, dass beim Asthma eine allergische Form, ein „intrinsic“ Asthma und Mischformen unterschieden werden. Somit wird aufgrund der Bedeutung von körperlichen und seelischen Traumatisierungen und seelischen Störungen folgende Unterteilung postuliert (Biewer et al. 2004, Ecker-Egle 2002, Häuser 2002):

1. FMS ohne frühere oder aktuelle psychische Störungen (sog. nicht-psychiatrisches bzw. neurobiologische FMS)
2. FMS mit Folgedepression

3. FMS vom Typ der anhaltenden somatoformen Schmerzstörung (Auslöser einer FMS sind psychosoziale Risikofaktoren)
4. FMS vom Typ der somatisierten Depression (Vorgeschichte mit Angststörungen oder Depression mit Übergang in eine FMS – Symptomatik)
5. primär „nichtpsychiatrisches“ FMS mit sekundärer schmerzbedingter Depression
6. FMS ohne psychische Komorbiditäten

In einer neueren Arbeit von Rolke bezüglich des Einflusses von Subgruppen von Fibromyalgiepatienten mittels quantitativer sensorischer Testung (QST), konnte nachgewiesen werden, dass durch diese Testmethode eine klinische Unterscheidung der Subgruppen getroffen werden können (Rolke et al. 2006). In einer anderen aktuellen Arbeit zum QST- Profil wurde einschränkend festgestellt, daß das QST kein von anderen Faktoren unabhängiges Instrument zur eindeutigen Bestimmung darstellt, denn auch psychische und physische Faktoren schränken diese Testmethode ein (Marcus 2007).

Für das FMS gelten zwar keine diagnostischen Kriterien, wohl aber jene Klassifikationskriterien, die 1990 vom ACR festgelegt worden sind (Wolfe et al. 1990). Gefordert werden spontane ausgedehnte Schmerzen in der Muskulatur, im Verlauf von Sehnen und Sehnenansätzen von mindestens drei Monaten Dauer, die sich in der rechten und linken Körperhälfte, oberhalb und unterhalb der Taille, sowie im Achsenskelett und an multiplen, typisch lokalisierten druckschmerzhaften Punkten, den schon beschriebenen tender points befinden. Definiert wurden 18 solcher tender points (9 Punkte bilateral), von denen sich mindestens 11 in der klinischen Untersuchung auf Druckausübung positiv zeigen müssen. Dabei wird ein Druck von circa 4 kp/cm² empfohlen. Zu den tender points gehören:

am Kopf:	die Insertionsstellen der subokzipitalen Muskulatur
am Hals:	die Intertransversalräume C5-C7
M. trapezius:	in der Mitte zwischen Halsansatz und Akromion
M. supraspinatus:	mittlerer Anteil über der Spina scapulae
2. Rippe:	Knochen-Knorpel-Grenze
Epicondylus lateralis:	2 cm distal der Epicondylen
Gesäß:	äußerer Quadrant der Glutealregion (über der äußeren Grenze des M. gluteus maximus)

Trochanter major:	posterior der Prominentia trochanterica
Knie:	mediales Fettpolster, gleich proximal des medialen Gelenkspalts

In Anlehnung an die Klassifikationskriterien des ACR wurden zur standardisierten Erfassung folgende Kriterien zugrunde gelegt:

- 1) Spontane Schmerzen in Muskulatur, Sehnen und deren Ansätze, **obligat**
mehr als 3 Monate in mehr als 3 verschiedenen Körperregionen
- 2) Druckschmerzschwelle (Pressure Pain Threshold, PPT) an **obligat**
zumindest 12 von 24 tender points (12 auf jeder Körperhälfte)
mit einem Druck von 2 kp/cm².
- 3) Vegetative und funktionelle Symptome einschließlich Schlaf- **fakultativ**
störungen psychopathologische Störungen (Neurosen,
Depression, Angstzustände) regelrechte Laborbefunde

Daneben können eine Reihe von Begleitsymptomen wie vegetative Störungen sowie die bereits o.g. psychopathologische Symptome auftreten: Schlafstörung, Müdigkeit, Morgensteifigkeit, vermehrtes Schwitzen, sensible Missempfindungen, Angst, Reizbarkeit, Depressivität, Kopfschmerzen, gastrointestinale Beschwerden, wie der Reizdarm, ausgeprägter Dermographismus, orthostatische Beschwerden, Palpitationen, kalte Akren (Wolfe et al. 1990, Bennett 2001, Kroenke 2001, Häuser 2002). Diese Beschwerden gehen im deutschsprachigen Raum als Nebenkriterien in die „Diagnose“ mit ein, indem mindestens drei Nebenkriterien erfüllt sein müssen (Häntzschel 1999).

In Deutschland wird, bevor die Diagnose gestellt wird, ein Ausschluss anderer Krankheitsbilder gefordert, die zu Fibromyalgiesymptomen führen können. Zu diesen Krankheitsbildern zählen die Hypothyreose, systemische Entzündungen (Kollagenosen), virale Infektionen, bakterielle Infektionen, eine larvierte Depression und neurologische Krankheitsbilder (Multiple Sklerose, Morbus Parkinson). Als Goldstandard der Diagnosesicherung gilt das strukturierte Interview zur Diagnosestellung nach DSM-IV (SKID I) (Henningssen 2004).

Der Krankheitsbeginn ist häufig schleichend und eher unauffällig und führt bei den Betroffenen zu einem sog. „Doctor Hopping“. Anfänglich stehen eher unspezifische Beschwerden wie Abgeschlagenheit, Schlafstörungen und Leistungsminderung im Vordergrund. Später kommen Schmerzen im Bereich der Lenden – und Halswirbelsäule dazu. Erst danach entwickeln sich die typischen Beschwerden in den Armen und Beinen sowie die bereits erwähnten vegetativen Symptome. Heftige Schmerzattacken werden von schmerzfreien Intervallen abgelöst und führen nicht selten zu Frustration und Depression (Offenbaecher et al. 1998).

Bis zum Vollbild der Erkrankung können 7 – 8 Jahre vergehen. Diese Erkrankung wird weltweit gefunden und bedarf einer weiteren wissenschaftlichen Disputation.

1.1.4. Pathogenese, Pathophysiologie und Symptomatologie der Fibromyalgie

Das Fibromyalgiesyndrom (FMS) ist keine Krankheit im herkömmlichen Sinne, sondern ist als eine funktionelle Störung anzusehen (Masi 1998, Neeck 1998, Carville et al. 2008). Diese Aussage wird von Schochat und Raspe bestätigt (Schochat und Raspe 2003). Das Fibromyalgiesyndrom ist eine multifaktorielle Erkrankung, bei der die Ursache der Krankheit noch nicht vollständig geklärt ist (Wall 1994). Die Pathogenese in den Subgruppen des FMS ist unterschiedlich. Die heutigen Vorstellungen der Krankheitsgenese gehen in Richtung eines biopsychologischen Modells, d.h., dass psychische, somatische und soziale Faktoren für den Beginn der Chronizität der Schmerzen verantwortlich sind (Egle et al. 2004, Bruckle und Zeidler 2005a).

Bennett (Bennett 1996, Bennett 2001, Bennett et al. 2007) postulierte, dass das FMS kein reines psychosomatisches Phänomen sei, sondern ein diagnostizierbares Krankheitsbild mit gestörter Neurophysiologie. Dabei liegt eine nervale Dysfunktion im Sinne einer zentralen Sollwertverstellung sog. „central sensitization“ vor. Darunter versteht man, dass bei Patienten mit chronischen Schmerzen im Bereich des Bewegungssystems eine erhöhte Schmerzempfindlichkeit als Ausdruck einer gestörten zentralen Schmerzverarbeitung besteht (Russell 1998, Neeck 1998, Mense 2008). Dabei werden sensorische Impulse, welche von peripheren Neuronen generiert werden, weitergeleitet, bis sie die Laminae I und V des Rückenmarkes erreichen. Diese Impulse sorgen für eine „up regulation“ von Rezeptoren für die Sensibilität in den Hinterhörnern, so dass unmyelinisierte Typ – C Neurone stimuliert werden, die bei erneuter nozizeptiver Stimulation als „Gate“ fungieren und somit eine

„Bündelung“ von Schmerzreizen ermöglichen, die dann über den Tractus spinothalamicus oder Tractus spinoreticularis zum Gehirn aufsteigen. Hier erfolgt über eine synaptische Langzeitpotenzierung die Ausbildung eines Schmerzgedächtnisses, welches reversibel zu sein scheint. Es wurden im funktionellen MRT vor allem in subcorticalen Arealen vermehrte Aktivierung (relevante Areale für Schmerzwahrnehmungen, Hyperalgesie) bei Patienten mit FMS nachgewiesen (Gracely et al. 2002, Schaible 2002). Diese Beobachtung stützt die Hypothese von der Ausbildung eines Schmerzgedächtnisses. Dabei führen repetitive nozizeptive Inputs zu einem sog. „wind up“, welches bereits von Mendall und Wall 1965 beschrieben worden ist (Mendell und Wall 1965). Voraussetzung für dieses Phänomen sind NMDA – Rezeptoren, die über Glutamat und Substanz P getriggert werden und somit einer medikamentösen Therapie offen gegenüberstehen (Bennett 1999, Mutschler 2007). In mehreren Untersuchungen bei Fibromyalgiepatienten wurden deutlich erhöhte Spiegel der Substanz P im Liquor und erniedrigte Spiegel von Serotonin und Tryptophan im Serum und im Liquor nachgewiesen (Russell 1998). Diese Mediatoren tragen zu einer Erniedrigung der Schmerzschwelle bei und führen häufig zu einer gestörten Empfindung von normalerweise nicht schmerzauslösenden Stimuli (Luftzug). Dieses Phänomen wird als mechanische Hyperalgesie bezeichnet. Interessanterweise fand man bei Patienten mit einem FMS eine umgekehrte Proportionalität zwischen dem Serumspiegel von Tryptophan und den wahrgenommen Schmerzen (Wall 1994). Weiterhin wurde festgestellt, dass es bei der FMS zu einer Konzentrationszunahme von Entzündungsindikatoren wie Mastzellen und Substanz P an den Nervenendigungen kommt, was als Stimulus für einen erhöhten Muskeltonus mit nachfolgender Verstärkung der Schmerzwahrnehmung führen kann (Wall 1994). Durch die über längere Zeit hinweg bestehende Stimulation kommt es zu einer Verkürzung von Muskelfasern an den Sehansatzpunkten, jedoch ohne Ausbildung von Kontrakturen (Wall 1994).

Zum weiteren Verständnis der Pathogenese der Fibromyalgie sei auf das spinothalamische und auf das deszendierende schmerzmodulierende System verwiesen. Dieses endet im Nucleus ventralis posterolateralis des Thalamus, einem Kerngebiet, welches weiter zum somatosensorischen Kortex projiziert. Zusammen mit dem Thalamus ist dieser Teil der Großhirnrinde für die bewusste Schmerzempfindung wie die Lokalisation und die Registrierung der Stärke von

Schmerzen verantwortlich. Der Tractus spinoreticularis wird in der Formatio reticularis umgeschaltet, und die Projektionen enden im Nucleus centralis lateralis und parafascicularis des Thalamus. Dieses System ist für die mit schmerzhaften Stimuli assoziierter Erhöhung des Wachzustandes verantwortlich. Als Neurotransmitter wurden endogene Opioide sowie Serotonin und Noradrenalin nachgewiesen (Forth 2001, Mutschler 2007, Schaible 2002, Vanegas und Schaible 2004, Fields 2004). Die im Tractus spinothalmaicus geführten nozizeptiven Informationen, welche vom deszendierenden System reguliert werden und die in ihrer Funktion gestört erscheinen, hemmen die Aktivität der Neurone nicht mehr ausreichend (Mense 2008). Demzufolge führt der verstärkte nozizeptive Einstrom aus den Muskelnosizeptoren zu dem bereits beschriebenen Phänomen der zentralen Sensibilisierung und damit zu einer umfassenden Schmerzüberempfindlichkeit (Staud und Rodriguez 2006). Einschränkend wurde festgestellt, dass in der Muskulatur von FMS- Patienten nur unspezifische Veränderungen histologisch gesichert wurden, die Muskelnosizeptoren nicht erregen. Ein weiterer pathophysiologischer Schwerpunkt ist in der Neuroendokrinologie zu finden, die folgende Hypothese gut beschreibt: Das chronische Schmerzsyndrom, das als möglicher Stressor nicht auszuschließen ist, bewirkt eine zentrale CRH Neuronenaktivierung und dadurch eine vermehrte ACTH – Ausschüttung, mit ausbleibender Cortisolantwort (Neeck 1998). In einer Arbeit von Hellhammer wurde ein Zusammenhang zwischen Stress, Frühgeburt und dem damit einhergehenden erniedrigten Cortisolspiegel gefunden, der ein Grund dafür sein kann, dass Patienten mit einem FMS häufig unter einer Stressintoleranz leiden (Hellhammer und Wade 1993). Eine Hypothese, die von der Arbeitsgruppe um Hellhammer aufgestellt wurde, besagt, dass während des letzten Schwangerschaftsdrittels mütterliches Cortisol in die fetale Blutbahn gelangt und somit die Cortisolproduktion im Fetus hemmt. Cortisol (Koolmann 1998), ein Stresshormon welches Schutzfunktionen triggert, steht dann im Falle einer lebensbedrohlichen oder lebensveränderten Situation dem Körper nicht ausreichend zur Verfügung. Dies kann als möglicher Auslösefaktor der FMS angesehen werden. Darüber hinaus wurde an männlichen Mäusen eine erhöhte Aktivität des Enzyms 11 β -Hydroxy- Steroid- Dehydrogenase gegenüber weiblichen Mäusen festgestellt. Wenn durch eine Stressexposition bei Schwangeren ein Cortisolanstieg hervorgerufen wird, wirkt sich das nicht abgebaute Cortisol (via planzentar) vorwiegend auf weibliche Föten aus und o.g. Effekte werden ausgelöst.

Diese Tatsache wäre eine Erklärung, warum Frauen 7 - 8 mal häufiger an einer FMS leiden als Männer (Gur et al. 2004a, Gur et al. 2004b, Hellhammer und Wade 1993, Luyten und Houdenhove 2006, Riedel et al. 1998, Riedel et al. 2002, Weissbecker et al. 2006). Andere Untersuchungen ergaben, dass nicht nur eine geringe Cortisolausschüttung die Regel zu sein scheint, sondern auch andere Hormone in ihrem Verhalten verändert sind. Die Arbeitsgruppe um Adler fand heraus, dass im Vergleich zu Kontrollgruppen bei FMS Patienten eine gestörte Tagesrhythmik der Cortisolspiegel sowie ein verminderter Hormonanstieg nach Training, nach Stress und nach Dexamethasongabe vorliegt (Adler und Geenen 2005). Auch der TSH – Spiegel zeigte sich bei FMS Patienten im Vergleich zur Kontrollgruppe vermindert. Das Wachstumshormon STH und Somatomedin C weisen ebenfalls erniedrigte Konzentrationen auf (Adler und Geenen 2005).

Das Neuropeptid Oxytocin hat eine antinozizeptive, analgetische, anxiolytische und antidepressive Wirkung. In einer schwedischen Studie bei FMS-Patienten, deuten Ergebnisse auf die Rolle des Oxytocin in der Integration der Stressachsen, der monoaminergen Systeme und der schmerzregulierenden Peptide hin, die für Symptome bei FMS verantwortlich sind (Anderberg und Uvnas-Moberg 2000). Weitere Untersuchungen ergaben, dass die Konzentration des Neuropeptids Nociceptin bei Fibromyalgieerkrankten niedriger war als bei der Vergleichsgruppe. Signifikant erniedrigtes Nociceptin fand man besonders bei Patienten, die im Vergleich zur Kontrollgruppe in der lutealen Phase des Menstruationszyklus waren. Dies bedeutet, dass diese gestörten Nociceptinspiegel insgesamt vom Sexual – und Stresshormonspiegel abhängig sind (Anderberg et al. 1998).

Weiterhin beschäftigten sich in den letzten Jahren die wissenschaftlichen Untersuchungen auf dem Gebiet der Fibromyalgie mit der Frage, welchen Einfluss eine Veränderung von Neurotransmittern und Neuropeptiden in der Genese des Fibromyalgiesyndroms haben. Gegenstand in neueren Studien war der Neurotransmitter Serotonin, auch als 5 – Hydroxytryptamin (5-HT) bekannt, welcher als zentraler Neurotransmitter im Nervensystem bekannt ist und seine Vorstufe Tryptophan, die als essentielle Aminosäure die Blut – Hirn – Schranke überwinden kann. Russel fand eine erniedrigte Konzentration von Tryptophan und anderen Aminosäuren im Serum der FMS- Patienten (Russell 1998). Diese Daten werden durch klinische Studien zur Depressionsbehandlung gestützt, welche aufzeigen, dass 5 – HT - Wiederaufnahmehemmer eine positive antidepressive Wirkung entfalten.

Die dokumentierten Daten in diesen klinischen Studien zeigen auch eine familiäre Häufung bezüglich der Depressionen. Da Depressionen einen Teil des Krankheitsbildes darstellen, fand man nun auch molekularbiologische Daten über einen Polymorphismus des 5 – HT_{2A} – Rezeptorgens, begleitend mit einer Verminderung von Serotoninpräkursoren bei FMS- Patienten (Bondy et al. 1999). Ausserdem wurde eine familiäre Häufung zusammen mit einer Assoziation zum HLA – System (HLA B58, DR8 und DR5) gesichert (Yunus 1998). All diese Untersuchungen stützen die Hypothese einer Transmitterstörung, die an der Pathophysiologie beteiligt sein könnte. Genauere Daten sind notwendig, um die Zusammenhänge des FMS zu verstehen. Ein Großteil der Patienten leidet an einer Migräne, welche auch als Transmitterstörung postuliert wird (Clauw und Crofford 2003). Eine aktuelle Studie konnte nachweisen, dass der genetische Polymorphismus des 5 - HT_{2A}- Rezeptors nicht ursächlich mit der Pathogenese der Fibromyalgie zusammenhängt (Tander et al. 2008). Die Diskussion um eine mögliche Diagnosesicherung anhand des Serotoninspiegels wurde in einer Arbeit von Jaschko als nicht signifikant herausgearbeitet (Jaschko et al. 2007).

Mehr als 75 % der Patienten leiden unter Schlafstörungen mit morgendlicher Müdigkeit und mangelndem Erholungsgefühl (Wolfe et al. 1990, Wall 1994), wobei hauptsächlich eine non – REM - Schlafstörung in den Schlafphasen 2, 3 und 4 vorliegt (Branco et al. 1994, Moldofsky und Lue 1980). Im letztgenannten Schlafstadium wurde eine gestörte Gonadotropinachse mit erniedrigten Serumspiegeln des Hormons insulin-like-growth-factor-1 gefunden (Bennett 1992). Dieses Wachstumshormon wird während des Schlafs in der Schlafphase IV ausgeschüttet, so dass eine Erniedrigung wiederum durch eine Störung des non – REM - Schlafes erklärbar wäre, die bei FMS Patienten häufig gefunden wird. Diesem Beschwerdebild liegt ein ineffizientes Schlafmuster zugrunde und wird als „Nonrestorative sleep pattern“ (NRSP) bezeichnet. Moldofsky und Kollegen (Moldofsky 1989d, Moldofsky 1989a, Moldofsky 1989b, Moldofsky 1989c, Moldofsky und Lue 1980) haben als erste entdeckt, dass das physiologische Korrelat der NRSP eine Abnormalität im Stadium IV des Non – REM – Schlafes ist. EEG Aufzeichnungen zeigen während des Stadiums IV bei gesunden Probanden langsame δ - Wellen mit einer Frequenz von 0.5 – 2.0 Hz und bei Patienten mit einer Fibromyalgie schnelle α - Wellen mit einer Frequenz von 7.5 – 11.0 Hz. Dieses Phänomen wird als „ α - δ Schlaf“ bezeichnet und konnte in einer Gruppe von

Freiwilligen simuliert werden. Dabei wurden die Probanden manuell oder durch eine Sirene aus dem Schlafstadium IV geweckt wodurch nach ein paar Tagen nicht nur das EEG - Muster in Richtung schnelle α - Wellen änderte, sondern auch eine erhöhte Empfindlichkeit über den positiven tender – points sowie Muskelschmerzen auftraten. Damit stellt diese Schlafabnormalität in der Ätiologie der Fibromyalgie eine wesentliche Rolle dar. Eine weitere bedeutende Entdeckung war auch die Tatsache, dass es keine Assoziation zwischen dem REM – Schlafentzug dem Krankheitsgefühl und der Empfindlichkeit der fraglichen „tender – points“ gibt.

Weiterhin konnte demonstriert werden, dass der α - Rhythmus bei FMS – Patienten in 60 % des Non- REM – Schlafes eindringt ist, wobei dies in der Normpopulation nur 25 % der Fall war (Saskin et al. 1986). Eine wichtige Frage ist, ob das Eindringen der α - Wellen der primäre Defekt bei dem FMS ist und die Schmerzempfindlichkeit endogene Erregungsmechanismen verursacht, oder ob die beobachteten Abnormalitäten die Konsequenz von chronischen Schmerzzuständen sind (Wall 1994). Des Weiteren wurden strukturelle und funktionelle Veränderungen im Muskel gefunden (Henriksson 2003, Bengtsson et al. 1986a, Bengtsson et al. 1986b), die jedoch keine pathophysiologische Rolle zu spielen scheinen (Simms 1996b, Simms 1996a).

Auch konnte eine Mikroangiopathie und eine leichte Neutralfett – sowie Mitochondrienvermehrung festgestellt werden, wobei einige Mitochondrien eine abnorme Struktur aufwiesen. In Untersuchungen ließen sich in einem Teil der Fälle einzelne, sogenannte „ragged red fibers“ nachweisen, die beim Untergang von mitochondrialer DNA aufzutreten scheinen (Pongratz und Spath 1998). Erste Berichte über Muskelabnormalitäten behaupteten, dass entzündliche Veränderungen von Gewebeteilen zu finden seien. Brendstrup (1987; zitierte nach Wall 1994) fand in einem Teil der Biopsien aus schmerzhaften fibrotischen Knoten Ödeme und eine erhöhte Konzentration von Mastzellen. Mielke (1960, zitiert nach Wall 1994) und Kollegen fanden wachsende interstitielle Flüssigkeitsansammlungen, einen hohen Fettgehalt und degenerative Muskelveränderungen. Fassbender (1985; zitiert nach Wall 1994) entdeckte bei chronischen und schweren Fällen ein Auftreten von „mottenzerfressenen“ Muskelfasern und geschwollene Mitochondrien. Diese Entdeckung wurde zu dieser Zeit verfolgt, um weitere Unterscheidungen bezüglich anderen rheumatischen Erkrankungen zu verifizieren. Hauptaugenmerk wurde auf die einzelnen Muskelfasern gelegt. Neuere Laboratorien verwendeten genauere

diagnostische Methoden und gelangten zu neuen Erkenntnissen. Zum einen entdeckten sie mottenzerfressene Typ I – Fasern, Variationen im Faserumfang, zottige rote Fasern unter HE und Eosin – Färbung, zum anderen abnormale Mitochondrien und Glykogenablagerungen (Henriksson et al. 1982). Diese Arbeitsgruppe hatte die Hypothese, dass die Schmerzen in der Muskulatur bei FMS – Patienten ein Ergebnis der Hypoxie sein könnte. Bei weiteren Untersuchungen wurden abnormale niedrige intramuskuläre Spiegel von ATP, ADP und Phosphokreatin und ansteigende Spiegel von AMP und Keratin gefunden, die in der Kontrollgruppe nicht nachweisbar waren. Andere Arbeitsgruppen haben ebenfalls eine abnehmende Oxygenierung an ausgewählten tender points gefunden (M. trapezius, M. brachioradialis). Es wurde angenommen, dass der abnehmende mikrozirkulierende Blutfluss ursächlich zu sein scheint. Jedoch war die Kapillardichte im Fibromyalgiemuskel normal, was Bennett (Bennett et al. 1989) veranlasste, nach dem Regulationsmechanismus im lokalen Blutfluss zu suchen. In anderen Studien wurde beobachtet, dass Patienten mit einer FMS, die sich bewegten, ein niedrigeres maximales Sauerstoffaufnahmevermögen zeigten, als erwartet wurde. Unwahrscheinlich war, dass es sich um eine Laktatazidose oder um einen enzymatischen Defekt im Mitochondriensystem handelte, denn es zeigte sich ein erniedrigter respiratorischer Quotient bei maximaler Bewegung und eine normale Ventilationsbreite im Vergleich zur Kontrollgruppe. Yunus spekulierte, dass eine durch Ischämie bedingte Noxe die Folge eines klinisch bisher unentdeckten Mikrospasmus der Muskulatur sein könnte (Yunus und Kalyan-Raman 1989). In der Arbeitsgruppe von Mense wird die Hypothese von Yunus widerlegt, denn als Hauptursache der Muskelverspannungen wird eine Muskelischämie mit einhergehender pH- Senkung und Freisetzung von schmerzauslösenden Substanzen (z.B. Bradykinin, ATP, H⁺) postuliert (Mense 2008). In einer anderen Arbeit von Katz wird die von Bennet vermutete Hypoperfusion der Muskulatur wegen einer vermutlichen Dysregulation des autonomen Nervensystems, bestätigt (Katz et al. 2007).

2006 wurde in einer Arbeit von Caldarella bei FMS- Patienten herausgefunden, dass in der Haut und im subcutanen Gewebe eine gesenkte Schmerzschwelle vorhanden ist (Caldarella et al. 2006). Die Arbeitsgruppe von Kim untersuchte histologisch die Haut der Patienten mit einem Fibromyalgiesyndrom und fand eine „N-Methyl-d-aspartase receptors subtype 2D expression“, welche für eine „neurogenic

inflammation“ und mit „characteristic electron microscopic changes“ für die von Caldarella gefundene Beobachtung verantwortlich zu sein scheint (Kim 2007). Bengtsson und Kollegen fanden Abnormalitäten im Elektromyogramm (EMG) und keinen Unterschied zwischen tonischer und phasischer Muskelspannung im Vergleich zu gesunden Probanden (Bengtsson et al. 1986c). Jacobsen und Kollegen (1987, zitiert nach Wall 1994) berichteten über eine Muskelschwäche. Weiterhin beobachtete diese Arbeitsgruppe in Untersuchungen mit einem Dynamometer eine bis zu 60 % reduzierte isometrische und isokinetische Muskularbeit bei Fibromyalgiepatienten. Momentan existieren keine beweiskräftigen Daten für die Abnormalität im Blutfluss des Muskels, der Gewebhypoxie und mögliche metabolischen Störungen. Einige spekulative Ansätze bezüglich der Pathogenese der untersuchten Muskelabnormalitäten wären zum einen, dass eine Schonung und Immobilität aufgrund von chronischen Schmerzen und ein untrainierter Muskel mit den entsprechenden Veränderungen entsteht, zum anderen, dass insgesamt die Kapazität der Muskularbeit erschöpft ist (Wall 1994). Ob es sich wirklich um histopathologische Befunde als primäre Auslöser für das FMS handelt, bleibt bis zum jetzigen Zeitpunkt unklar.

Andere Autoren fanden für die Pathogenese der FMS, Ursachen im Gastro-Intestinaltrakt. Dabei zeigte sich eine hohe Prävalenz bei Fibromyalgiepatienten bezüglich entzündlicher Darmerkrankungen sowie nach *Campylobacter jejuni*-Infektionen (Klüber 1999, Klüber et al. 2000, Sprotte 2002). Darüber hinaus besteht eine häufige Komorbidität des FMS mit dem Reizdarmsyndrom. Dabei ist anzunehmen, dass immunsystemstimulierende Noxen die schützende Mukosabarriere zerstören und lokale Auswirkungen auf das mukosa-assoziierte Immunsystem mit der Folge einer hämatogenen Translokation von antigeninduzierter pathologischer Prozesse an der Blut- Hirn-, Blut Nerven- Schranke oder in der Leber induzieren. Somit wäre theoretisch denkbar, dass darüber (vagale Übermittlung), eine zentrale Hyperalgesie getriggert wird (Sprotte 2002, Vanegas und Schaible 2004). Schaible vermutet, dass die Aktivierung des Nucleus tractus solitarius zur Aktivierung deszendierender Systeme im Rückenmark führt und somit eine zentrale Hyperalgesie vorliegt (Schaible 2002, Mutschler 2007). Experimentelle Untersuchungen ergaben, dass aus dem Nucleus raphe magnus (serotoninreich) Fasern im dorsalen lateralen Funiculus absteigen. Eine Durchtrennung der lateralen absteigenden Systeme sowie die Ausschaltung des Nucleus raphe magnus bewirken

ein Reduzierung der LPS- induzierten Hyperalgesie. Daraus kann abgeleitet werden, dass der Hirnstamm für die Generierung einer Hyperalgesie eine Hauptrolle zu spielen scheint. Eine durch LPS induzierte Hyperalgesie konnte mittels Unterbrechung der Kupffer- Sternzellen in der Leber und Durchschneidung des hepatischen Vagus beseitigt werden. Erfolglos blieb die Unterbrechung viszeraler Afferenzen, so dass geschlussfolgert werden kann, dass der N. vagus in der Generierung einer Hyperalgesie eine wesentliche Rolle spielt (Schaible 2002).

Die *Formatio reticularis* ist mit neuronalen Zentren verknüpft, die für schmerzinduzierte vegetative Reaktionen wie erhöhter Sympathikotonus und Schweißbildung wichtig sind. Verbindungen mit dem limbischen System (Hippocampus) und mit dem Stirnhirn (Assoziationsareal) ermöglichen die affektive Bewertung des Schmerzes als negativ getöntes Erlebnis (Forth 2001, Mutschler 2007). Da das deszendierende System besonders stark auf Neurone wirkt, die Muskelschmerzen vermitteln, ist es verständlich, dass bei dieser Klientel hauptsächlich Muskelschmerzen auftreten (Mense 2008). Ein weiteres Argument einer möglichen Dysfunktion der deszendierenden Schmerzhemmung ist, das Nichtansprechen von Morphin, das hauptsächlich über die Aktivierung der schmerzhemmenden Bahnen analgetisch (μ - Rezeptor Agonist) wirkt (Mense 2008). Bei einer Untergruppe von Fibromyalgiepatienten wurden niedrige Autoantikörperspiegel oder Immunglobuline wie Rheumafaktoren gefunden und könnten Beweis für eine niedriggradig systemische Entzündung sein (Caro 1989)

Kürzlich wurde auch immer wieder auf die Rolle einer abnormen Zytokin -Regulation hingewiesen, die bei der Symptomentstehung des FMS beteiligt sein könnte. Zytokine sind Vermittler im Zusammenspiel von Immunsystem und sympathischem Nervensystem beziehungsweise der Hypothalamus – Hypophysen – Nebennierenrinne - Achse. Es wurde in Studien gezeigt, dass proinflammatorische Zytokine wie Interleukin-1 (IL1), Tumornekrosefaktor-alpha (TNF α) und Interleukin-6 (IL6) durch direkte Beeinflussung von nozizeptiven Neuronen Hyperalgesie erzeugen können und Symptome wie depressive Verstimmungen, Schlafstörungen und Schmerz verursachen, wie sie beim FMS auftreten (Salemi et al. 2003b, Torpy und Chrousos 1996).

Aufgrund von Zytokinveränderungen, die bei chronischer Hepatitis-Infektion gefunden wurden, wird auch ein Zusammenhang zwischen chronischer Hepatitis C und FMS diskutiert. Diese konnte aber bisher noch nicht schlüssig geklärt werden,

wenn auch bei ca. 10 -16% der Patienten mit chronischer Virushepatitis C ein FMS bestand, was einem signifikant höheren Anteil als in der allgemeinen Bevölkerung entspricht (Buskila et al. 1997b, Buskila et al. 1997a, Thompson und Barkhuizen 2003) In der Arbeit von Gur wurden relevante Zytokine vor allem bei Patientn mit einem Fibromyalgiesyndrom herausgearbeitet und es fanden sich erhöhte Werte für Interleukin 2- und -8 (Gur et al. 2002a, Gur et al. 2004a, Gur et al. 2004b).

Weitere Erklärungsmodelle zur Pathogenese des FMS finden sich auf der psychosozialen – psychosomatischen Ebene. Bei vielen FMS- Patienten finden sich vermehrter psychosozialer Stress und psychische Auffälligkeiten. In klinischen und epidemiologischen Studien findet sich gehäuft ein Muster von niedrigem Bildungsgrad, erhöhter Scheidungsrate, Übergewicht und Nikotinabusus (Wolfe und Hawley 1998). Ebenso häufig werden manifeste Depressionen und auch erhöhte Werte auf Skalen für Depressivität, Ängstlichkeit und Somatisierungstendenz gefunden (Weiss 1997). In gleicher Weise finden sich gehäuft Erfahrungen von physischer und psychischer Gewalt sowie sexuellem Missbrauch in der Anamnese. So wiesen in einer Vergleichsuntersuchung deutscher Patientinnen der Tertiärversorgung FMS - Patienten höhere negative Kindheitserfahrungen wie körperliche Misshandlung und schweren sexuellen Missbrauch auf als in einer Vergleichsgruppe von Patienten mit neuropathischen und nozizeptiven Schmerzsyndromen. Die Häufigkeit dieser negativen Kindheitserfahrungen der FMS-Patienten war vergleichbar mit denen anderer somatoformer Störungen (Biewer et al. 2004, Ecker-Egle 2002). In diesem Zusammenhang handelt es sich bei FMS-Patienten oft um Erstgeborene, deren Kindheit und Jugend von seelischer Unterdrückung, emotionaler Deprivation und einer extrem autoritärer Familienstruktur mit rigider, harter disziplinarischer Kontrolle, ohne die Möglichkeit zu klagen und aggressive Impulse zu leben, geprägt worden war. Oft handelt es sich um Familienbetriebe mit nur wenig Zeit für Emotionalität. Daraus ergibt sich eine typische Trias, die aus Unterdrückung, Anpassung und körperlicher Leistung besteht (Klußmann 1992).

Weitere wichtige psychosoziale Variablen, die den Verlauf einer FMS beeinflussen können, sind Alltagsbelastungen, Katastrophisieren und geringe Selbstkontrollüberzeugungen (Buskila 2001). Hinreichend bekannt ist, dass psychoemotionale Faktoren wie Stress, Angst und Depression zu Tendomyosen und Insertionstendinosen führen können. So wurde in Studien ein Zusammenhang

zwischen den sog. „life events“ und dem Auftreten des Fibromyalgiesyndroms gefunden (Offenbächer 2000, Raphael et al. 2004, Ahles et al. 1984). Deshalb ist eine genaue biographische Anamnese bei dieser Patientenklientel notwendig.

Im weiteren Kontext weisen FMS- Patienten eine perfektionistische Persönlichkeitsstruktur auf. Ähnlichkeiten finden sich bei Patienten mit dem chronischen Müdigkeitssyndrom (CFS) und bei Patienten mit einem Colon irritabile. All diese Patienten haben ein starkes Gerechtigkeitsgefühl, sind ordnungsliebend, sozial engagiert und sehr ehrgeizig. In gleicher Weise haben sie jedoch ein mangelndes Selbstwertgefühl und sind nicht selten überaus ängstlich und verletzbar. Hypochondrisch – hysterische Neigungen sind unverkennbar (Berg 1999). Des weiteren neigen FMS- Patienten zur somatischen Fixierung unter Mitbeteiligung der Ärzte. Die Therapeuten werden oft durch diese Klientel narzisstisch idealisiert und nach misslungenem Heilungsversuch häufig entsprechend intensiv entwertet. Daraus ergibt sich eine schwierige Arzt – Patienten- Beziehung und ein großer „Ärztekonsum“; Die Patienten werden oft auch als sog. „Expertenkiller“ bezeichnet. Für viele Patienten und Ärzte stellt die Chronifizierung der Symptome ein großes Problem dar. Diese Konstellation bedingt, dass die Patientenklientel sehr anfällig für konfliktauslösende Situationen ist. So wäre z.B. eine Trennung oder Ablösung von Bezugspersonen, die auch schon im Vorfeld phantasiert oder bevorstehend aufgebaut wird, zu nennen. Weitere auslösende Momente sind Trennung oder der Tod vom Partner sowie Kränkungen und Zurückweisungen. Dies führt dazu, dass die Patienten in einen Konflikt zwischen Aggressiv - sein und Sich – hingeben geraten. Somit tragen sie gleichzeitig die Aggression auf der einen Seite und die Schuld auf der anderen Seite und stellen sich immer wieder unbewusst der Identitätsfrage nach sich selbst. Alles in allem führt dies zu einem Circulus vitiosus (Klußmann 1998).

1.1.5. Psychodynamische Erklärungsmodelle zur Pathogenese der Fibromyalgie

Die Fibromyalgie steht in seiner Psychodynamik derjenigen der Chronischen Schmerzpatienten am nächsten. Der Schmerz wird als Angstäquivalent zum konversionsneurotischen Schmerz, d.h., dass eine ins Leibliche konvertierter Wunsch – und Konfliktdarstellung gleich zu setzen ist mit der Triebbefriedigung und nach Selbstbestrafung. Dies führt oft zu Serien von Operationen (Wytttenbach, 1987). Der Schmerz spielt in der psychischen Entwicklung eine zentrale Rolle. So dient er in Objektbeziehungen als sekundärer Krankheitsgewinn. Er löst eine liebende

Zuwendung aus, die wiederum Schmerzlinderung und eine Wiedervereinigung mit dem Objekt zur Folge hat. Somit entsteht ein Kreislauf von Schmerz, Weinen, Trost und Linderung. Der Schmerz hat aber noch andere Funktionen, wie zum Beispiel Schuldgefühle erzeugen, Macht und Aggressionen ausüben. Die Patienten lernen Aggressionen zu kontrollieren und richten diese gegen das Selbst. Somit erleben sie den Schmerz in seiner maximalen Form und es ergibt sich ein psychosomatischer Beschwerdekomples, der aus funktionellen Beschwerden, innerer Gespanntheit mit rascher Erschöpfbarkeit und Energielosigkeit verbunden ist.

Aufgrund dieser Tatsachen baut sich tiefenpsychologisch ein sog. Narzissmusinventar auf, welches aus folgenden Punkten besteht:

- defizitäre Selbstorganisation
- schwache Autarkie – Regulationsmodi
- ausgeprägte Existenzangst
- Sehnsucht nach Ruhe und dauerhafter Bindung
- narzisstischer Krankheitsgewinn

Die daraus ableitbaren narzisstischen Mechanismen führen zu einer existentiellen Krise des Selbstwertgefühls im Sinne einer „narzisstischen Krise“, die durch Bildung eines Symptoms begrenzt wird. Das Symptom dient als „Psychoprothese“ und stellt einen misslungenen Heilungs- und Rekonstruktionsversuch dar. Geringfügige Traumen oder Unfälle, die eine Triggerfunktion ausüben, führen zu einer Bahnung von Schmerzzuständen mit der Folge, dass kompensierte psychische Verarbeitungsmechanismen dekompensieren. Somit kommt es zum unbewussten Zugewinn an schmerzhafter Ordnungsstruktur, die vor allem bei Borderline- und narzißtischen Persönlichkeiten gehäuft vorkommen (Klußmann 1992). Diese Patientenkiendel bedient sich verschiedener Konversionsmechanismen die zur Entlastung innerer Konflikte durch ein körpersprachliches dargestelltes Symptom führen. Das körperliche Symptom dient als Bühne des seelischen Schmerzes, welcher nicht verbal geäußert werden kann. Der Schmerz ist Ausdruck für die Entlastung von Schuldgefühlen, die aus gehemmten aggressiven Bedürfnissen entstehen. Weiterhin lenkt der Schmerz vom quälenden Affekt ab, vom Angsthaften, von depressiven Verstimmungen, aber auch von Leere- und Sinnlosigkeitsgefühlen. Er unterdrückt erfolgreich aggressive Motive, vermeidet somit Gewissenskonflikte

und Selbstvorwürfe und schafft gleichzeitig die Möglichkeit, soziale Beziehungen aufrecht zu erhalten. Damit symbolisiert er das Fortbestehen einer Beziehung, die sich auch in der unbewussten tröstlichen Gewissheit, dass die Mutter kommen und helfen wird, widerspiegelt.

Diese vorgenannten Phänomene führen zu psychovegetativen Spannungszuständen mit der Folge einer Hemmung verbaler Affektabfuhr, die wiederum zu einem erhöhten Muskeltonus und weiteren Schmerzen führt. Wie oben bereits beschrieben, steht der körperliche Schmerz für einen verbal nicht aussprechbaren schlimmen, früheren Erlebniszustand, der einer Desomatisierung der Affekte entgegensteht. Dies bedeutet, dass körperliche Korrelate bestehen bleiben und somit die mit dem Schmerz einhergehenden vegetativen Phänomene den Affekt ersetzen. Dies führt im Folgenden zu einer regressiven Lebenseinstellung mit somatisierender Abwehrbewegung, zu einer Aktivierung körperzentrierter Wahrnehmung und dem Rückgriff auf eine konfliktfreie Resomatisierung affektiver Abläufe, welche zu neuen Lernstrategien führt. Konflikthafte Bedingungen, die das Symptom haben entstehen lassen, werden durch andere Erhaltungsprinzipien abgelöst: Operantes Konditionieren und soziale Verstärkung. Deshalb ist die Diagnose nicht nur durch Ausschluss einer organischen Erkrankung zu stellen, sondern die Symptome als Ausdruck einer gestörten Persönlichkeitsentwicklung im Zusammenhang einer konflikthaften Auslösesituation zu verstehen. In diesem Kontext sind wichtige Fragen zu stellen wie: Weshalb wurde das Symptom gewählt? (Auslösesituation), Weshalb tritt das Symptom an dieser Stelle auf? (Lokalisation), Welchen Sinn macht das Symptom? Wird ein Konflikt neutralisiert? (primärer Krankheitsgewinn), Bringt das Symptom dem Patienten Vorteile? (sekundärer Krankheitsgewinn) (Klußmann 1998). Aus psychodynamischer und psychosomatischer Sicht kann bei Patienten, die deskriptiv ein FMS haben, häufig eine „anhaltende somatoforme Schmerzstörung“ diagnostiziert werden (Likar und Bernatzky 2007). Diese Diagnose schließt aber eine Anwesenheit organischer Ursachen aus und fordert den Nachweis ursächlicher psychologischer Faktoren, was nicht immer möglich ist. Eine komorbitäre Depression oder eine Angststörung müssen ebenso in Betracht gezogen werden wie andere psychische Störungen.

Letztendlich muss angenommen werden, dass beim FMS das Zusammenwirken mehrere Faktoren (soziale, psychologische, physische und genetische) zur Manifestation führen.

1.2. Klassische Akupunktur

Die Akupunktur ist Teil der traditionellen chinesischen Medizin und ist ein im 2. Jahrhundert vor unserer Zeitrechnung entstandenes medizinisches System, das trotz seines Alters an Bedeutung nicht verloren hat. In Aufzeichnungen wurde die Wirkung von Steinnadeln und Bambussplintern beschrieben. Grabfunde zeigen, dass solche therapeutische Instrumente möglicherweise bereits vor 4000 oder 6000 Jahren Anwendung fanden. In Europa wurde diese Behandlungsmethode zu therapeutischen Zwecken erstmals 1657 bekannt.

Tenn beschrieb nicht nur die klinische Wirkung der Nadelstiche sondern führte auch den Begriff der Akupunktur ein (Tenn 1683). Er gab die Lokalisation der Behandlungspunkte an und übermittelte, zumindest ansatzweise, das chinesische Menschenverständnis. Die ersten theoretischen Darstellungen wurden von Andreas Clayer 1682 mit dem Werk „Specimen medicinae sinicae“ vorgelegt. (Hempfen 2000a). Zunächst wurde die Akupunktur ausschließlich in der Schmerztherapie eingesetzt. Erst der Pariser Arzt Berlioz beobachtete 1809 Allgemeinreaktionen, wie eine verbesserte Resorption von Gewebeflüssigkeit, eine gesteigerte Diurese und eine allgemeine Entkrampfung, sodass es in den folgenden Jahrzehnten zu einer Akupunkturéuphorie kam. Es folgten weitere wissenschaftliche Untersuchungen, so vor allen Dingen von Sarlandiere, der mittels Elektrostimulationen die bisherigen Ergebnisse zu verbessern versuchte.

Erstmalige Veröffentlichungen über die Akupunktur im deutschsprachigen Raum erschienen 1824. 1825 wurde die erste Dissertation zum Thema Akupunktur von Scheider publiziert (Feucht 1977). Ein Berliner Arzt und der spätere Hofmedicus Heinrich Sabatier von Michaelis wies eine positive Wirkung der Akupunktur bei rheumatischen Erkrankungen nach. Leider fehlte für die wissenschaftliche Medizin das Bezugssystem, denn Mitte des 19. Jahrhunderts war das kausal- analytische Denken der Wissenschaft zu einem Siegeszug angetreten in das die Akupunktur nicht integrierbar war. Folglich können die Annäherungen der westlichen zur östlichen Medizin als gescheitert angesehen werden. Erst durch de Morant (in Frankreich), kam es zu einem Umschwung, als er nach dreißigjährigem Studium in China von 1901 bis 1931 wesentliche Bausteine des theoretischen Hintergrunds und eine ansatzweise Darstellung der chinesischen Philosophie und Diagnostik überlieferte (Feucht 1977). Daraus folgend entwickelten sich zwei Richtungen mit

gegensätzlichen Anschauungen. Die westlich orientierten Therapeuten entwickelten die Reflextherapie, die als Modellvorstellung die westlichen Neurophysiologie und -biochemie als Voraussetzung für das Verständnis der Akupunktur festzuschreiben versuchten. Die östlich/chinesische Richtung geht von Beobachtungen als Quelle des Wissens aus. Durch diese schlüssige rationale Vernetzung kann die westliche Medizin als vollständiges Komplement zum kosmisch – energetischen Gefüge der chinesischen Medizin gesehen werden. Deshalb entstanden zum Thema Akupunktur bis heute einerseits Lehrbücher, die den westlichen naturwissenschaftlichen Ausgangspunkt ihrer Darstellung als Grundstein sehen und andererseits Werke, die auf den traditionellen chinesischen Aussagen fußen.

Zahlreiche wirkungsphysiologische Hypothesen, wie segmentale und heterosegmentale Inhibitionen, wie auch die Beeinflussung der neuronalen Aktivität im limbischen System, welches unter anderem für die Schmerzwahrnehmung und -verarbeitung verantwortlich ist, werden diskutiert (Irnich und Beyer 2002). In einer Arbeit von Bäcker und Dobos konnte eine Hemmung von nociceptiven Afferenzen am Hinterhorn des Rückenmarkes durch Aktivierung von Delta- Fasern nachgewiesen werden (Bäcker et al. 2006). Die Afferenzen führen zu einer Langzeithemmung der synaptischen Übertragung nocizeptiver Impluse an den Hinterhornneuronen. Auch konnte der Nachweis erbracht werden, dass über die Ausschüttung von Cortin und Cortisol der entzündungshemmende Aspekt gesteigert wurde. Dass die Akupunktur zu einer Stabilisierung der psychischen Labilität von Schmerzpatienten führte, wurde in Arbeiten bewiesen (Bäcker et al. 2006, Brinkhaus et al. 2006, Irnich und Beyer 2002, Melchart et al. 2005a, Melchart et al. 2005b).

Es finden sich verschiedenartige Anwedungsmöglichkeiten der Akupunktur. Die Meridiantherapie ist dabei die bekannteste unter den Anwendungsarten. Auch die Mikrosystemakupunktur, die die Somatotopie des Ohres, des Kopfes, der Hand und des Fusses berücksichtigt, gehört ebenso dazu, wie die Triggerpunkt- Akupunktur, die Verry- point- Technik nach Gleditzsch und die bereits erwähnten Stimulationstechniken wie Moxibustion, das Schröpfen und der Mikrooaderlass (Uhlemann 2007a).

Zu den Indikationen der Akupunktur zählen der akute und chronische Schmerz des Bewegungssystems, die klassische Migräne und der Spannungskopfschmerz, vor allem auch Störungen des Vegetativums wie Schlafstörungen, das Reizdarmsyndrom und auch der psychogen induzierte Schwindel und Tinnitus. Zu

den typischen Kontraindikationen, wie maligne Grunderkrankungen, akute Infektionen, akute Psychosen und akute systemische Autoimmunprozesse, zählen auch die Hämophilie und die Angst vor Nadeln (Uhlemann 2007a). Zusammenfassend besteht die westliche Medizin aus sog. harten Daten, Messwerten und Befunden sowie organischen Veränderungen. Die chinesische Medizin wiederum sieht den Patienten als Ganzheit mit all seinen Einflüssen wie Klima, Ernährung, Emotionen und das soziale Gefüge. Dies sind zwei völlig verschiedene Ansatzweisen, die jedoch in den letzten Jahrzehnten zu einer vollständigen Symbiose geworden sind, denn das ganzheitliche Denken ist in unser schulmedizinisches Wissen eingeflossen. Zunehmend steht das Erkennen von Lebensfunktionen im Zentrum der wissenschaftlichen Kenntnisse sowie der Forschung. Dies spiegelt sich auch in der psychosomatischen Medizin wider. Krankheitsbilder wie Asthma bronchiale, „Herzphobien“, das Reizdarmsyndrom, das atopische Ekzem, (um nur einige zu erwähnen) seien an dieser Stelle genannt. Auch für das FMS wird ursächlich ein Ungleichgewicht der Energiebahnen diskutiert (Hempfen 2000a).

1.3. Grundlagen der Lasertherapie an Akupunkturpunkten

Der Begriff und der Grundgedanke einer „Lasertherapie an Akupunkturpunkten“ besteht seit ca. zwanzig Jahren. So wurden in den Jahren Studien über die Wirksamkeit durchgeführt und weiter intensiv erforscht und publiziert. (Bahn 1990, Elias 1989, Pöntinen 1993a, Rachishev 1976). Es bestand Uneinigkeit über deren Wirkung und vorallem deren Nebenwirkungen. Viele weitere Fragen konnten noch nicht zufriedenstellend beantwortet werden, da den Behandlungsparametern in Abhängigkeit vom jeweiligen Krankheitsbild zu wenig Aufmerksamkeit gewidmet wurde.

Das wissenschaftliche nachzuweisende Äquivalent zur klassischen Nadelakupunktur konnte durch Krötlinger bewiesen werden (Krötlinger 1979). Er untersuchte die Wirkung von Laser- im Vergleich zur Nadelakupunktur. Dabei konnten am entsprechenden Akupunkturpunkt dieselben biochemischen Veränderungen nachgewiesen werden, wie sie nach Nadelstimulation aufgetreten sind. Weiterhin konnte beobachtet werden, dass es in den Meridianen zu einem signifikanten Spannungsanstieg am jeweiligen Anfangs- und Endpunkt kam. Schlussendlich konnten dieselben Effekte mittels Laser, wie sie auch von Nadeln ausgelöst werden

können, nachgewiesen werden (Krötlinger 1979, Wagner 2008). Nach den TCM – Regeln ist es möglich ein individuell abgestimmtes Punkteprogramm durchzuführen. Dafür ist die Lasertherapie an Akupunkturpunkten wie geschaffen, weil sie schmerzlos und nahezu nebenwirkungsfrei ist. Der fälschlicherweise eingeführte Begriff der Laserakupunktur, welche es bereits seit mehr als 20 Jahren gibt, wird ersetzt durch Lasertherapie an Akupunkturpunkten (Uhlemann 2007a). Bei der sog. Laserakupunktur wurde nur einzelne Punkte nacheinander und nicht simultan behandelt, dazu mit punktuellen Energieleistungen, die eine wirksame Stimulation des Akupunkturpunktes in der Tiefe eher unwahrscheinlich erscheinen lassen oder allenfalls über zu postulierende Reflexmechanismen wirken können. Die Behandlungszeiten beliefen sich auf weniger als eine Minute, was zu Recht Zweifel an der Wirksamkeit aufkommen lässt. Sogar in den USA, ein Vorreiter der Laserakupunktur, wurde aufgrund fehlender Nachweise empfohlen, die Vermarktung solcher Geräte zu untersagen (Weber 2002).

Es wurden Versuche unternommen, am ZNS Effekte mittels Neuromonitoring nachzuweisen, die jedoch erfolglos blieben. Die Lösung sollte nun eine Behandlung mittels Laserdioden sein, die an multiplen Punkten zu einer simultanen Stimulation führen sollten. Dabei stellen die „Nadeln“ die Endstücke von Lichtleiterfasern dar, die den in Laserdioden erzeugten Laserstrahl zum Körper transportieren. Es ist keine Nadel im herkömmlichen Sinne, sondern ein Strahl, der scharf fokussiert wie eine Nadel in den Körper eindringt, um eine adäquate Akupunkturreaktion auszulösen. So wurde der Begriff der Lasertherapie an Akupunkturpunkten kreiert (Schikora 2001).

Anfang 2000 wurde das erste Lasernadelsystem (LASERneedle®) auf der Medica 2000 in Düsseldorf vorgestellt. Mit diesem Gerät werden acht Punkte gleichzeitig mit 50 mW - Rotlichtlasern von 680 nm Wellenlänge mittels auf der Haut applizierter Kunststofffasern behandelt. Dieses System arbeitet zeitgesteuert mit kontinuierlicher Strahlung ohne Einsatz von Frequenzen und ohne Leistungsregulierung (Schikora 2001). In diesem Kontext ist zu erwähnen, dass in den letzten Jahren sehr große Anstrengungen unternommen worden sind, um die Existenz der Meridiane nachzuweisen. Dies gelang einer Arbeitsgruppe um Popp, die mittels Infrarot-Kamera meridianähnliche Ausbreitungspfade visualisierten (Popp 2006). Auch wurden Untersuchungen von Wagner unternommen, um für die Lasertherapie an Akupunkturpunkten einen ähnlichen Effekt herauszuarbeiten, wie in der Arbeit von Popp (Wagner 2008). Dabei wurde versucht in einem Vergleich zwischen

Akupunktur/Moxibustion und der Lasertherapie die Meridiane mittels einer Wärmekamera zu visualisieren, was für die Moxibustion gelungen ist. Für die Lasertherapie wurde ein flächiges Ausbreitungsfeld registriert, was die Vermutung aufkommen lies, dass die Effekte des Lasers andere Wirkungen auslösen, als die klassische Nadel - Akupunktur. Dabei wurden Tendino- Muskuläre Bahnen diskutiert (Wagner 2008).

1.3.1. Geschichte des Lasers

Albert Einstein beschrieb 1917 den das Laserprinzip ausmachenden Effekt der stimulierenden Emission. Weitere theoretische und physikalische Grundlagen wurden von Schawlow und Towns sowie von Prochorow und Bassow 1953 bis 1955 entwickelt. Maiman nahm 1960 erstmals einen Rubinlaser in Betrieb. Meilensteine der therapeutischen Anwendung waren das Buch von Goldmann und die Publikation durch Anderson und Parrish (Anderson und Parrish 1983, Parrish et al. 1983, Anderson et al. 1983). In zahlreichen weiteren Publikationen ist die Geschichte des Lasers veröffentlicht und die speziellen Anwendung im Detail niedergeschrieben worden. (Berns 2007, Marques 1985, Othenin-Girard 1997, Secretan et al. 1997, Tew und Tobler 1983, Tsai und Lin 2000).

1.3.2. Physikalische Grundlagen

Das Akronym LASER steht für (engl.) **L**ight **a**mplification by **s**timulated **e**mission of **r**adiation, bezeichnet also Lichtverstärkung durch angeregte [erzwungene, induzierte] Emission von Strahlung. Die gleiche Erscheinung, wie sie dem im optischen Bereich (10^{11} bis 10^{16} Hz) arbeitenden Laser zugrunde liegt, war zuvor bereits bei den Mikrowellen (10^8 bis 10^{10} Hz) entdeckt worden (Bassow, Prochorow, Townes, 1953 bis 1955); man spricht dann vom MASER, wobei der erste Buchstabe für „microwave“ steht (Stroppe 1999).

Laser ist eine mit Hilfe äußerer Energie beschleunigte elektromagnetische Strahlung. Die bei den Laserbehandlungen für die Schmerztherapie angewendete Wellenlänge befindet sich im Bereich des sichtbaren Lichts (680 nm). Durch stimulierte Emission von Strahlung findet eine Lichtverstärkung statt. Beim Durchlauf eines Lichtquants durch verschiedene Substanzen wird die Emission eines weiteren Lichtquants derselben Wellenlänge stimuliert. Diese Substanzen bilden das aktive Medium eines Lasers, das fest (z.B. GaAlAs: Gallium Aluminium Arsenid, Rubin), flüssig (z. B. Farbstofflösung Rhodamin 6G) oder gasförmig (z.B. Argon, Krypton, CO₂) sein kann.

Als besondere Eigenschaft der Laserstrahlung sind ihre Parallelität (die Divergenz beträgt nur wenige Bogenminuten), die mit anderen Mitteln nicht erreichbare Monochromasie (definierte Wellenlänge, geringe Frequenzunschärfe) sowie ihre Kohärenz (Photonen schwingen zeitlich und örtlich phasengleich) hervorzuheben (Stroppe 1999). Nach Eintritt eines Laserstrahls in biologisches Gewebe kommt es zu Brechungs-, Stoß- und Streuungsphänomenen der eingedrungenen Photonen. Dieser Umstand macht einen Vergleich zwischen Metall- und Lasernadel nur begrenzt möglich. Die Streuung der Lichtteilchen führt zu einer Art Photonennebel, der eine Verbreiterung des Strahls im Gewebe nach sich zieht und dadurch auch die Eindringtiefe begrenzt. Im Gewebe selbst treten zusätzlich Absorptionsphänomene auf, einerseits unspezifisch ausgelöst durch Pigmente, andererseits spezifisch ausgelöst durch biologischer Effekte. Diese limitierenden Phänomene dürften um so geringer ausfallen, je kleiner die schon diskutierte Applikationsfläche der Lasernadel ist, die direkt auf der Haut aufsitzt. Eine Streuungsverminderung lässt sich durch eine kleine Applikationsoberfläche erreichen. Die unspezifische Absorption minimiert man durch leichtes Eindrücken auf die Haut, die zur Verdrängung der Gewebeflüssigkeit führt und die Verwendung geeigneter Wellenlängen mit minimaler Absorption durch typische Hautpigmente. So wird z. B. grünes Licht stärker als rotes Licht (ca. 600 bis 700 nm) absorbiert, und beide viel mehr als infrarotes Licht (ca. 700 bis 1000 nm). Im Gewebeabsorptionsspektrum erkennt man ein optimales optisches Fenster der Haut bei ca. 800 bis 900 nm. Die therapeutische Lücke liegt zwischen 650 und 900 nm in der die Absorption am geringsten und eine maximale Gewebepenetration zu erwarten ist. Dies erklärt die Anwendung von Lasern mit einer Wellenlänge von 500 nm mit geringer Eindringtiefe für die Ohrbehandlung mit Lasernadeln (Romberg 2001, Litscher 2004b).

Die bereits im Vorfeld beschriebenen Wirkungen des Laserlichts sind in zahlreichen Arbeiten belegt worden. So wurde in einer Arbeit von Teschke herausgefunden, dass es einen optimalen Dosisbereich für die Stimulation des Stoffwechsels in der Zelle bei 7 mW/cm^2 liegt und dass eine zu große und zu kleine Dosis keine bzw. kontraproduktive Effekte auf den Stoffwechsel der Zelle erzeugt (Teschke 1997). Schon frühere Arbeiten von Mester (Mester et al. 1968d, Mester et al. 1968c, Mester et al. 1968e, Mester et al. 1968b, Mester et al. 1968a) ergaben für die Biostimulation nötige Dosen von $1\text{-}2 \text{ J/cm}^2$ und Dosen von $4\text{-}6 \text{ J/cm}^2$ für eine Bioinhibition (Pöntinen 1993b). Auch Warnke fand eine Abhängigkeit von der ATP- Synthese in Zellkulturen

von der Dosis, wobei je nach Frequenz eine Erhöhung um bis zu 300% , oder aber bei höheren Dosen eine Verminderung beobachtet wurde (Warnke 1987). Aus diesen Beobachtungen kann geschlussfolgert werden, dass die Wirkung eines Reizes bei zu großer Reizstärke in ihr Gegenteil verändert werden kann. Kleine und zu große Dosen bewirken keine Effekte. Zwischen beiden befindet sich der optimale Dosisbereich, in dem sinnvolle biologische Wirkungen erzielt werden können. Anzumerken ist, dass diese Werte nur Absolutwerte der Dosen darstellen. Sie dienen eher als „Richtschnur“ im therapeutischen Handeln, denn die von einer zu betrachtenden Zelle aufgenommene Dosis hängt von vielen Parametern der Laserstrahlung ab: der Wellenlänge, der Laserleistung, dem Öffnungswinkel, dem Durchmesser des Strahls auf der Haut, der Therapiedauer, sowie der Streuung und Absorption im Gewebe. Diese Umstände sind gerade für die Lasertherapie an Akupunkturpunkten von Bedeutung (Litscher 2003, Litscher 2004a, Litscher 2004b, Litscher 2006, Litscher et al. 2004c, Litscher und Schikora 2002, Litscher et al. 2005, Pöntinen 1993a, Teschke 1997).

1.3.3. Entwicklung, Einsatz, Wirkungsphysiologie und biologische Wirkungen

Bereits 1923 wurde von Gurwich das Phänomen der „biologischen Induktion“ entdeckt. Dabei senden Zellen „nichtthermische elektromagnetische Strahlung aus, die die Zellteilung stimulieren sog. „mitogenetische Zellteilung“ (Bringmann 2000).

Später fand Gurwich heraus, dass auch in Teilung befindliche Kulturzellen, die Vermehrung anderer Zellkulturen induzieren können und dass diese Strahlung im Bereich des UV- Lichtes liegt (Bringmann 2000). Diese Entdeckung konnte jedoch erst in den sechziger Jahren nach der Erfindung des Photomultipliers apparativ verifiziert werden. Auch im Bereich des roten Lichtes werden zelluläre Informationen weitergegeben. Dabei handelt es sich um kohärente Wellen, die ein Spezifikum des Laserlichts sind. Popp fand heraus, dass absterbende Zellen ihre Strahlungsintensität vor dem Tode erhöhen, wodurch die Nachbarzellen zur intensiven Teilung angeregt werden (Popp et al. 1984, Popp et al. 1988, Rattemeyer et al. 1981, Popp et al. 1974, Popp und Nagl 1988, Schlebusch et al. 2005).

Das physikalische Prinzip, dass bei jedem Übergang eines Atoms oder Moleküls auf ein höheres Energieniveau Lichtquanten absorbiert werden und dass bei Rückfall auf ein niedriges Energieniveau Photonen abgestrahlt werden, gilt auch für den biologischen Bereich. Hierbei kommt dem Singulett- Sauerstoff als Quelle oder

Mediator der biologischen Laserstrahlung besondere Bedeutung zu. Singulett-Sauerstoff ist angeregter molekularer Sauerstoff, der infolge seines höheren Energieniveaus und der damit verbundenen oxydativen Potenz die Redox- Aktivität der Atmungskette erhöht. Weiterhin erwähnenswert sind die Tatsachen, dass die aus der allgemeinen Heliobiologie bekannte Erhöhung der Cytochromoxydase einerseits und die Umwandlung von ADP in ATP durch Licht andererseits, die als Umwandlung von physikalischer in chemische Energie betrachtet werden kann, die bedeutendsten biochemischen Reaktionen darstellen. Der Laser stellt somit ein Bioregulans dar, der die Steigerung der ADP zu ATP Transformation in Kombination mit der Steigerung des Ca^{2+} Influx aus dem Mitochondrium bewirkt. Somit kann die Mitoseaktivität im Zytoplasma der Zellen gesteigert werden. Im Umkehrschluss heisst das, dass die Laserwirkung auf Akupunkturpunkte auch pathologische Feedbackmechanismen unterbinden kann (Popp et al. 1984).

Aufbauend auf den Entdeckungen von Gurwich 1923 wurden zahlreiche in- vivo und in- vitro Untersuchungen mit Laserlicht unterschiedlicher Wellenlänge durchgeführt und Mester postulierte, dass Laserlicht im roten und infraroten Spektralbereich modulierende Wirkungen auf biologische Systeme ausübt (Mester et al. 1968c). 1971 stellten Solon und Gould (USA) erste medizinische Indikationen zur Lasertherapie vor (Bringmann 2000b).

In der Medizin unterscheidet man derzeit immer noch nach der Frequenz und der Intensität der emittierten Strahlung anhand der vom Lasergerät abgegeben Leistung (in Watt oder Milliwatt) in verschiedene Lasergruppen: Power- ($> 10 \text{ W}$), Middle- (< 5 bis 7 W) und Soft- (3 bis 100 mW) Laser (Teschke 1997). Es sei angemerkt, dass unter dosierungsstrategischem Aspekt diese physiologisch anders interpretiert werden müssen. Powerlaser werden im chirurgischen Bereich als „Laserskalpell“ verwendet. Bei einem Strahlendurchmesser von 1 mm betragen die Leistungsdichten 10^4 bis 10^6 W/cm^2 . Die dabei im Gewebe auftretenden Temperaturen von ca. 500° C führen zur Karbonisierung (Thermolyse) des Gewebes und zur Verdampfung und Aufspaltung der Laserbestandteile (Lasertomie, Laserkoagulation).

Im Bereich der physikalischen Medizin wird seit Mitte der siebziger Jahre der Soft- und Middlelaser propagiert, physikalisch korrekt mit low level- oder low energy- level laser therapy (LLLT bzw. LELET) bezeichnet (Pöntinen 1993b).

In der internationalen Literatur existieren diesbezüglich deutliche begriffliche Unterschiede, die eine Terminusdynamik zeigen (Seidel 2002a, Seidel 2002b).

Der zur Studie verwendete LLEL (Low Level Energy Laser) soll keine thermische Effekte, wie sie bei Power- Lasersystemen erwünscht sind, ausweisen („athermische Laser“). Basford berichtet, dass bei Laser niedriger Energie Temperaturänderungen im bestrahlten Areal von $\leq 0,5$ bis $0,75$ K beschrieben worden sind. Das wiederum bedeutet, dass alle im Gewebe stattfindenden biologischen Effekte direkte photodynamische Wirkungen darstellen, nicht aber Ergebnis der Gewebeerwärmung sind (Bringmann 2000a, Uhlemann 1991). Teschke konnte eine maximale Temperaturänderung von $0,72$ K bei 30 mW- Laserbestrahlung herausarbeiten. Deshalb ist die Bezeichnung „athermisch Lasertehrapie“ unzutreffend (Teschke 1997). Auch die Patienten gaben während der Studie ein Wärmegefühl während und unmittelbar nach der Behandlung an. Wirkungsphysiologische Effekte, die als Biostimulation sog. „Photoaktivierung“, bezeichnet werden, wurden bei LLEL beobachtet (Bringmann 2000b, Schreiber 1991, Mester et al. 1985, Schaffer et al. 1997). Die biologische Aktivität von Niedrigenergielasern ist wissenschaftlich umstritten und z. T. widerlegt. Untersuchungen und Ergebnisse sowohl zur Grundlagenforschung als auch zum klinischen Einsatz der LLEL werden nach wie vor kontrovers diskutiert (Basford 1995).

Zahlreiche Veröffentlichungen zu in- vivo und in- vitro Untersuchungen existieren bereits (Schindl et al. 2000). Als Primärwirkung des niedrig dosierten Laserlichts gelten vorwiegend absorbierende Energieeffekte mit photochemischer und photobiologischer Reaktionen (Basford 1995, Bringmann 2000b). Hierbei steht die Aktivierung von Komponenten der mitochondrialen Atmungskette im Mittelpunkt. Untersuchungen lassen erkennen, dass aktivierte, photosensible Porphyrine (Farbstoffe) über die Produktion von Sauerstoffradikalen (reactiv oxygen species, ROS) und NADH (reduziertes Nicotinsäure- adenin-dinucleotid) die Atmungskette und ATP- (Adenosintriphosphat) Produktion aktivieren (Bringmann 2000b). Andere Eiweißkörper der Mitochondrien (Flavine und Zytochrome) werden direkt von Photonen aktiviert, die in ähnlicher Weise auf die Atmungskette einwirken (Bringmann 2000). Durch die Energieübertragung bedingt dies einen erweiterten Energiebedarf der Zellen, so dass zellmembrangebundene Ionenkanäle aktiviert werden, die dann zu einer Membranpotentialstabilisierung führen und eine intrazelluläre Homöostase (wieder-) herstellen. Des weiteren führt die Erhöhung der ATP- Verfügbarkeit zu einer Stimulierung des Zellkerns und einer gesteigerten DNA- und RNA- Synthese (Bringmann 2000). Ob auch photothermische Effekte aufgrund

von Energieumwandlung der Laserstrahlung beobachtet werden, bleibt schon deshalb offen, weil die LLEL als athermisch gilt und somit diese Reaktionen außerhalb der beabsichtigten biomodulierenden Wirkung liegen (Schmidt 1995). Neben diesen zellulären Wirkungen werden auch analgetische, antiphlogistische, antiödematöse, geweberепarative und neurophysiologische Wirkmechanismen beschrieben. Die klinische Anwendung niedrig dosierter Laser erfolgt entweder als Punktbehandlung z.B. von Akupunktur- und Triggerpunkten sowie an lokalen Schmerzpunkten, oder als dynamische Bestrahlungstechnik entsprechend einem Scanning- Verfahren. Weitere Anwendungsgebiete der Lasertherapie an Akupunkturpunkten finden sich in der Pädiatrie, Traumatologie, Dermatologie und Sportmedizin (Litscher 2003, Litscher 2004a, Litscher 2004b, Bringmann 2000a, Pöntinen 1993a).

Die LLEL an Akupunkturpunkten gilt heutzutage als die am wenigsten invasive Methode unter den Akupunkturtechniken. Dabei stellen die symptomatische lokale bzw. die reflektorische Schmerztherapie und myofasziale Schmerzzustände die wichtigsten Anwendungsgebiete dar. Zahlreiche Untersuchungen zeigen, dass die „Laserakupunktur“ die gleichen biochemischen, funktionellen und neurophysiologischen Prozesse aktiviert wie die traditionelle Nadelakupunktur (Bringmann 2000, Pöntinen und Pothmann 1993). Letztendlich besteht das therapeutische Ziel der LLEL in der Beeinflussung von Nozizeption, Muskeltonus, Regeneration, Entzündungsreaktionen und des Psychovegetativums (Baxter et al. 1994). Eine generelle Aussage zur klinischen Wirksamkeit der LLEL mit dem Ziel der symptomatischen Schmerzlinderung kann derzeit noch nicht gemacht werden. Nach Metaanalysen von Schnizer und Seichert (1988), King (1989), Beckmann et al. (1992), Ernst und Fialka (1993), Gam et al. (1993), Brosseau et al. (2000) zweifeln diese Autoren die spezifischen Lasereffekte an (Beckerman et al. 1992, Brosseau et al. 2000, Ernst und Fialka 1993, Gam et al. 1993, King 1989). In Auswertung dieser Studien muss den differenten Therapieergebnissen die Problematik einer heterogenen, nicht vergleichbaren Laserdosis zugrunde gelegt werden (Tuner und Hode 1998).

1.3.4. Dosis- Wirkung- Beziehungen (Laserdosierung)

Kenntnisse zur Dosis und Dosierung sind für die Lasertherapie ebenso elementar wie auch für die Anwendung physikalischer Reize. Die ausgelöste Antwort auf einen Reiz ist von der Dosis des Einzelreizes und der Reizserie eines

Physiotherapiemittels abhängig (Uhlemann 2007a, Uhlemann 1993). Neben dem Wissen zur Einzeldosis sind Kenntnisse zur Dosierung einer Behandlungsserie und zur Dosierungsstrategie für den differenzierten Umgang mit physikalischen Mitteln bedeutsam. Eine Einzeldosis wird vorrangig von der Intensitäts- Zeit- Relation, der Applikationstechnik und dem Behandlungsareal bestimmt. Behandlungshäufigkeit (Applikationsfrequenz), Seriadauer und Wiederholungsserie sind Kriterien der Dosierung einer Behandlungsserie. Unter Dosierungsstrategie ist, ausgehend von der mittleren (gebräuchlichen, üblichen oder probaten) Dosis, das Anpassen der Einzeldosis an den Therapieerfolg (Adäquatänderung) unter Änderungskontrolle zu verstehen (Uhlemann 1991, Uhlemann 1993).

Die Lasertherapie gilt als „Multimetertherapie“ (Tuner und Hode 1998). Neben den variablen Parametern Ausgangsleistung, Wellenlänge, Bestrahlungszeit, Bestrahlungsfläche, Betriebsart, Impulsweite, Impulsfrequenz und Impulsleistung ergibt die Kombination der einzelnen Parameter weitere Variationsmöglichkeiten (Basford 1995). Ausgangsleistung, Wellenlänge und Betriebsart werden in der Regel vom Hersteller vorgegeben. Die Festlegung auf eine bestimmte Ausgangsleistung entspricht den technischen Möglichkeiten der Laserdiodenherstellung. Einige Geräte ermöglichen die individuelle Einstellung der Ausgangsleistung.

Vom Lasergerät wird Laserstrahlung einer bestimmte Ausgangsleistung (N) in Watt (W) oder Milliwatt (mW) abgegeben. Die applizierte Laserenergie (W) ergibt sich aus dem Produkt der Laserleistung (n) und der Behandlungszeit (t [s]) mit der Einheit Wattsekunde (Ws) oder Joule (J). Die Laserstrahlung, als gering divergierendes Strahlenbündel (ca. 3° bis 8° für IR- Dioden) wird, je nach Entfernung (Abstand: a) des zu behandelnden Areals, die Größe der bestrahlten Fläche (F [cm² oder mm²], variieren. Die pro Fläche applizierte Laserstrahlung bezeichnet man als Leistungsdichte oder Bestrahlungsstärke (E,[Einheit: Watt pro Quadratzentimeter: W/cm²]). Die pro Fläche applizierte Laserenergie (W) bezeichnet man als Energiedichte oder Laserdosis (H, [Einheit: Joule bzw. Wattsekunde pro Quadratzentimeter: Ws/cm² bzw. J/cm²]) Abb. 1.

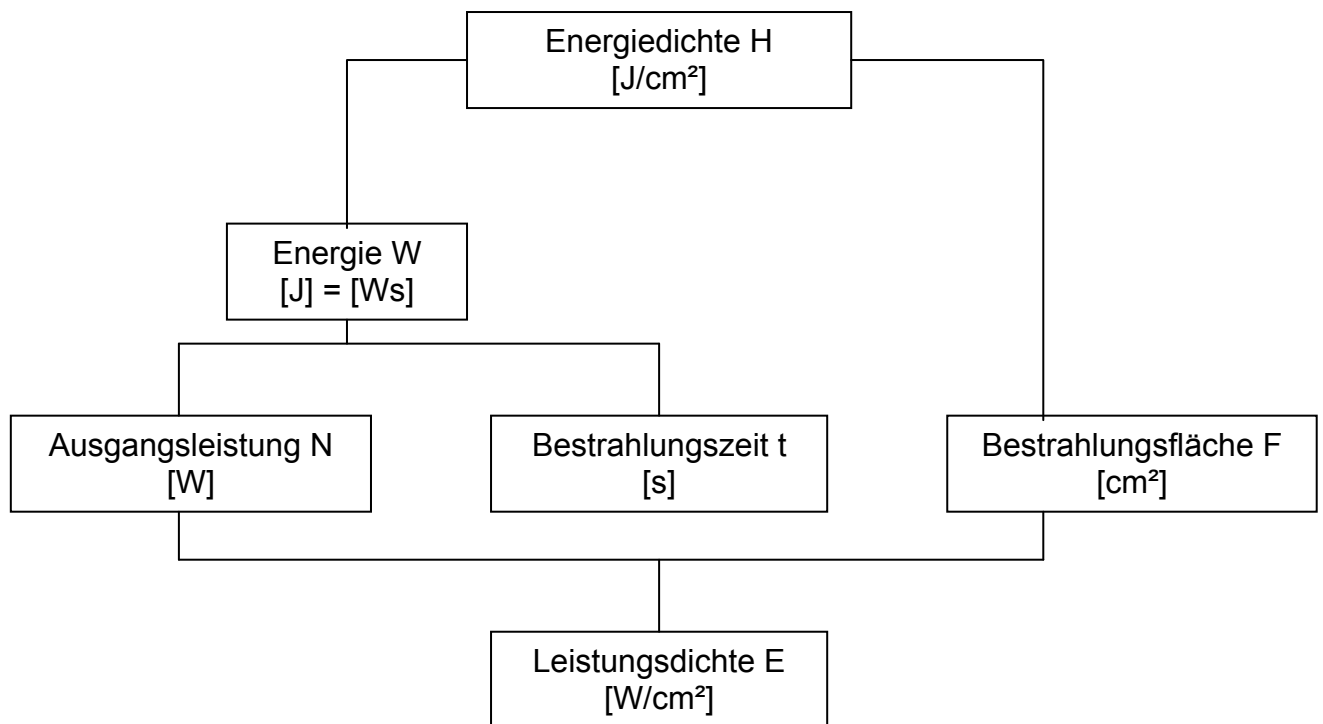


Abbildung 1: physikalische Größen und Einheiten der Laserdosierung

Unerlässlich ist, die Behandlungsfläche (F) anzugeben, da die Leistungsdichte und die Energiedichte exponentiell abnehmen, wenn die Bestrahlungsfläche um eine Zehnerpotenz vergrößert wird (Schreiber 1991). In die Betrachtung der Ausgangsleistung fließen die Impulsleistung, die Impulsdauer und die Impulsfrequenz ein. In die Energiedichte (H) gehen somit alle Parameter der Lasertherapie ein, sie wird zurecht als elementare Angabe in der LLEL gefordert. Der isolierte Wert gibt jedoch keine Information über die Größe der einzelnen Parameter, sodass deren alleinige Angabe in Studienprotokollen oder Therapieempfehlungen wertlos ist (Teschke 1997).

1.4. Behandlungsoptionen der Fibromyalgie

Bisher liegen keine evidenzbasierten Konsensusempfehlungen von Fachgesellschaften zur Therapie des FMS vor. Jedoch empfehlen diese mehrheitlich Patientenschulungen, medizinische Trainingstherapie, physikalische Therapie in Form von Wärme- und Kälteapplikationen, symptombezogene Psychotherapien (Entspannungsverfahren) und medikamentöse Therapie, insbesondere trizyklische Antidepressiva. In mehreren Metaanalysen von placebokontrollierten Studien konnte ein Odds Ratio (OR) für eine Verbesserung von Schlaf, Schmerz und Müdigkeit von 4,2 (95% - Konfidenzintervall, (CI) 2,9 bis 6,3) festgestellt werden. Die number needed to treat (NNT) betrug 4 Patienten (95% - Konfidenzintervall, (CI) 2,9 bis 6,3). Es konnte aufgrund mangelnder Daten nicht festgestellt werden, ob die Effekte unabhängig vom Ausmaß der Depressivität waren (O'Malley et al. 2000).

1.4.1. Physiotherapie

Die Physiotherapie ist neben der Pharmakotherapie und Psychotherapie eine der rationalen Optionen im multimodalen Therapiekonzept (Uhlemann 2006). Die therapeutischen Wirksamkeiten physikalischer Reizserien im Sinne einer Reiz-Reaktions-Regulationstherapie bedingen neben der Beeinflussbarkeit lokaler Schmerzen (detektierbare Nozizeption) sowie lokaler Struktur- und Funktionsstörungen, eine Regulierung (Normalisierung, Ökonomisierung, Kompensierung) gestörter physiologischer Regelsysteme durch Aktivierung adaptionsphysiologischer Mechanismen. Außerdem können „krankmachende“, veränderte sog. biopsychosoziale Befindlichkeiten durch vornehmlich psychosomatisch orientierte und reflektorische Verschaltungen nutzende Interventionen beeinflusst werden. Die physikalischen, adaptiv wirksamen Reizserien entsprechen bei wirkungsphysiologisch adäquaten physikalischen Reizen mit einer Stimulierung autoregulativer Mechanismen ebenso dem therapeutischen Zweck wie physiotherapeutische „Be-Handlungen“ mit Auslösung psychologischer Prozesse (Uhlemann 2002b, Uhlemann 2002a, Uhlemann 2006).

Elementare physikalische Reize mit analgetischer und adaptiver Potenz sind mechanischer, thermischer und elektrischer Art. Diese können als antinozizeptive, formativ-adaptive und hedonische Stimuli im Sinne präventiver, kurativer und rehabilitativer Zielstellungen genutzt werden. Wirkungsphysiologische Hypothesen

schließen die Auslösung nervaler Mechanismen, humoraler Veränderungen und psychologischer Prozesse durch serielle physikalische Reizapplikationen bzw. physiotherapeutische Zuwendungen ein. Ziele mechanischer Interventionen sind im Sinne einer somatisch orientierten Schmerztherapie, die Stimulierung mechanosensibler inhibitorischer A- β -Afferenzen, um GABAerge, opioderge und serotoninerge Systeme zu aktivieren, welche eine schmerzhemmende Funktion haben, sowie die WDR (wide-dynamic-range neurons)-Aktivität im Hinterhorn des Rückenmarks, hemmend zu beeinflussen (Uhlemann 2002b, Uhlemann 2002a, Uhlemann 2006). In diesem Zusammenhang werden auch körpereigene aufsteigende und absteigende Hemmmechanismen aktiviert, die über eine segmentale afferente Hemmung über lokalen inhibitorischen Interneuronen getriggert werden. Außerdem erfolgt auf supraspinaler Ebene eine tonische absteigende Hemmung und eine diffuse noxische inhibitorische Kontrolle (DNIC) (Vanegas und Schaible 2004).

Stärkere körperliche Belastungen führen bei den FMS- Patienten häufig zu Schmerzen. Viele Patienten neigen daher zu körperlicher Inaktivität (Deconditionierung) und weisen eine verminderte aerobe (Goldenberg 2004, Goldenberg et al. 2004, Granges et al. 1994, Viitanen 2001, Yunus et al. 1981) und anaerobe Ausdauer auf (Viitanen 2001). Sie beschreiben sich selbst in der Freizeit als körperlich aktiver als die übrige Bevölkerung (Natvig et al. 1998), sind aber tatsächlich weniger leistungsfähig (Clark 1994, Norregaard et al. 1994, Norregaard et al. 1997). Forcierte bewegungstherapeutische Konzepte sind daher beim FMS kontraproduktiv. Moderate Konditionierung hat sich in zahlreichen klinischen Studien als wirkungsvoll erwiesen (Strobel et al. 1998, Uhlemann 2007b).

Die Therapieziele der Physiotherapie für die FMS- Patienten konzentrieren sich auf Schmerzreduktion und Funktionsverbesserung (muskuloskeletal und autonom vermittelt), sowie auf eine Befindlichkeitsverbesserung (psychoaffektiv, viszerokognitiv) und somit auf eine größere Unabhängigkeit im Alltag durch die Verbesserung und den Erhalt der funktionalen Gesundheit und damit letztlich einer verbesserten bzw. akzeptablen Lebensqualität.

1.4.2. Pharmakotherapie

Die medikamentöse Therapie stützt sich auf zentralnervös wirkende Substanzen, die auf die neuronale Übertragung in Gehirn und Rückenmark einwirken und die

Schmerzmodulation beeinflussen. Adäquate Arzneimittel sind Analgetika, Muskelrelaxantien und Antidepressiva. Medikamentöse Monotherapien sind oft unzureichend und von kurzfristiger Dauer, weshalb sie als Begleittherapien eingesetzt werden sollten. (Russell et al. 1991, Arnold et al. 2007, Arnold et al. 2000, Arnold et al. 2005).

Bezüglich der Antidepressiva ist die größte Wirksamkeit für trizyklische Antidepressiva nachgewiesen, speziell für Amitriptylin. (O'Malley et al. 2000). Dabei erwiesen sich abendliche Dosen von 25-50 mg Amitriptylin als effektiv (Ackenheil 1989, Ackenheil 1998, Ackenheil 2001, Carette et al. 1994, Carette et al. 1986, Goldenberg 1989b, Goldenberg et al. 1986). Anhand von Metaanalysen konnte ein positiver Effekt auf das Schlafverhalten und das Allgemeinempfinden eruiert werden, jedoch ohne Beeinflussung der positiven tender points. Insgesamt gesehen, zeigt sich nur bei ca. 25 -37 % ein Erfolg bei den untersuchten Patienten. (Arnold et al. 2000, O'Malley et al. 2000). Antiepileptika (Carbamazepin, Oxcarbazepin, Gabapentin) dämpfen eine Überempfindlichkeit durch Hemmung der Natrium/Kalium- und Kalzium-Kanäle und modulieren das GABAerge und glutamaterge System (Offenbaecher und Ackenheil 2005).

Serotonin, als ein wesentlicher Botenstoff für die Schmerzweiterleitung als auch für den Schlaf ist sehr wahrscheinlich ein zentraler Angriffspunkt bei den FMS-Patienten und den genannten Antidepressiva. Die therapeutische Wirksamkeit von trizyklischen Antidepressiva bei einigen FMS-Patienten wird auf ihre Fähigkeit zurückgeführt, den Serotonin- und möglicherweise den Norepinephrine-reuptake zu hemmen (Godfrey 1996). Jedoch wurde auch gezeigt, dass nur circa 25%-30% der Patienten eine signifikante Verbesserung empfinden (Simms 1994, Simms 1996b, Simms 1996a). Oft lässt die Wirksamkeit nach einigen Monaten nach, kann aber durch einwöchige Therapiepausen meist wieder ausgeglichen werden. Nebenwirkungen wie Gewichtszunahme, Obstipation, orthostatische Hypotension und zentralnervöse Erregung, die bei circa 20% der Patienten auftreten, limitieren jedoch oftmals deren Einsatz.

Aufgrund der Wirksamkeit trizyklischer Antidepressiva, hielten auch die selektiven Serotonin-reuptake-Inhibitoren Einzug in die Fibromyalgiebehandlung, die aber deutlich geringere Effekte zeigten. Die geringere Wirksamkeit könnte damit zusammenhängen, dass Amitriptylin auch mit NMDA-Rezeptoren interagiert, das heißt, chronische Schmerzbahnen beeinflusst. In klinischen Studien wurden

Amitriptylin (25 mg/di) und Fluoxetin (20 mg/di) untersucht, die sich in der FMS-Behandlung besser als Placebo erwiesen. Durch die Behandlung mit Fluoxetin konnte zwar eine Verbesserung des Schlafs und der Stimmung erzielt werden, aber keine Verbesserung der Anzahl der positiven tender points oder des allgemeinen Schmerzempfindens. Es scheint also, dass die Wirkung wahrscheinlich auf Beeinflussung der Schlafstörung und der Depression beruht (Nampiaparampil und Shmerling 2004). Beim Reizdarmsyndrom, das eine hohe Koinzidenz bei FMS hat, findet man eine Mukosabarriere-Störung und es kommt infolge einer Perzeptions- und zentralen Verarbeitungsstörung zu erhöhter Darmempfindlichkeit (Sprotte 2002). Der Neurotransmitter Serotonin hat eine zentrale Rolle im Gehirn und Verdauungstrakt in der Modulation von Motilität und Sensitivität, über eine spezifische Wirkung an 5HT₃- und 5HT₄- Rezeptoren, weshalb der Einsatz von Serotoninrezeptor-modulierender Substanzen, speziell für eine Klientel mit viszerale Schmerzen und gastrointestinalen Motilitätsstörungen, eine therapeutische Option sein kann (Tebbe et al. 2004, Arnold 2006, Arnold et al. 2007, Arnold et al. 2002)

An analgetischen Medikamenten kommen sogenannte „einfache“ Schmerzmittel (Analgin, Paracetamol), Tramadol mit oder ohne Acetaminophen zum Einsatz. Bei Tramadol konnte die beste Evidenz nachgewiesen werden. (Bennett et al. 2003, Biasi et al. 1998). In Kombinationen von 37.5 mg Tramadol / 325 mg Acetaminophen verglichen mit Placebo, konnte ein verbesserter FIQ - Score nachgewiesen werden. Weiterhin konnte in der Haut von FMS - Patienten durch Detektion von Interleukin-1 β , Interleukin-6 und Tumornekrosefaktor- α eine neurogene Entzündung nachgewiesen werden, was einen partiellen Erfolg durch Begleittherapie mit nichtsteroidalen Antirheumatika erklären könnte (Salemi et al. 2003a, Salemi et al. 2003b). Allerdings gibt es keine Hinweise darauf, dass NSAR als Monotherapie eine Wirksamkeit in der FMS-Behandlung zeigen.

Neuere Medikamente wie Tropisetron (Navoban®), ein 5-Hydroxytryptamin-3, und 5-Hydroxytryptophan Rezeptorantagonist zeigen eine bessere Wirkung im Vergleich zum Placebo (Caruso et al. 1990). Für S-Adenosylmethionin konnte das nicht erreicht werden (Goldenberg et al. 2004). Die Therapie mit Benzodiazepinen und freien Schlafmitteln konnten keinen Effekt auf die FMS ausüben.

Eine bereits erfolgreich eingesetzte Option ist der selektive Ca-Rezeptor-modulator Pregabalin (Lyrica®) zur allgemeinen Sedierung neuraler Aktivitäten (Crofford et al. 2005). Dabei ist eine sogenannte Bahnung des nozizeptiven Systems, durch die

Bildung neuer Nervenbahnen, von elementarer Bedeutung. Durch vermehrte Bildung von Natrium-, Kalium- und Calciumionen-Kanälen kommt es zur Übererregbarkeit auch ohne adäquaten Schmerzreiz (Offenbaecher und Ackenheil 2005). Erste Ergebnisse einer Beobachtungsstudie mit diesem Calciumrezeptormodulator zeigen bei einer Responderrate von 35 %, deutliche Schmerzreduktion, Verbesserung des Schlafverhaltens, weniger Reizdarmsymptome sowie Stimmungsaufhellung und Verbesserung der allgemeinen Befindlichkeit (Uhlemann 2002b).

Corticosteroide und stärkere Opioide erwiesen sich nicht als wirkungsvoll bzw. empfehlenswert (Goldenberg 1989a, Goldenberg 1989b, Goldenberg et al. 1986, Leventhal 1999).

1.4.3. Psychotherapie – Kognitive Therapien

Die Psychotherapie und dabei besonders die Verhaltenstherapie stellt eine der Säulen in der Behandlung des FMS dar. Im speziellen wurde ein Wirksamkeitsnachweis für kognitive Verhaltenstherapie erbracht. Dabei wurden in Studien mit einer Datenerhebung zwischen 6 und 30 Monaten ein vermindertes Schmerzempfinden, eine verbesserte körperliche Funktionsfähigkeit, verminderte körperliche Erschöpfung und verbesserte Stimmung nachgewiesen (Creamer et al. 2000, Nelson und Tucker 2006, White und Nielson 1995, Singh et al. 1998, Singh et al. 2006, Rossy et al. 1999, Hadhazy et al. 2000, Williams 2003, Williams 2006, Williams und Gracely 2006). Auch durch Meditation, Entspannungsverfahren und Stress-Management konnten Verbesserungen erzielt werden (Kaplan et al. 1993, Wigers 1996), dennoch wurden keine signifikanten Unterschiede gefunden. Dabei ist es wichtig, dem Patienten eine Symptombewältigungsstrategie anzubieten und ihn nicht sofort mit einer angeblichen psychischen Genese konfrontieren. Belastende Lebensereignisse oder Konflikte werden dann erst im Laufe der Therapie thematisiert (Henningssen 2002).

1.4.4. Hyperthermie

Hyperthermie (griech. *Überwärmung*) nennt man in der Medizin eine Behandlung, bei der die Temperatur des Körpergewebes künstlich erhöht wird. Sie ist ein Teilbereich der Thermotherapie (Heliotherapie). Es gibt Überwärmungen des ganzen Körpers und solche von Regionen oder einzelnen Organen. Unter die Bezeichnung fallen nicht die einfachen äußeren Wärmeanwendungen, die vor allem die Temperatur in den Hautschichten erhöhen (Fango, Infrarotbestrahlung). Bei der

Überwärmungstherapie wird im Gegensatz zur Fiebertherapie die Wärmeabgabe des Körpers künstlich eingeschränkt, beispielsweise durch Bäder oder wärmestauende Wickel. (Schmidt 1987)

Erstmals erwähnt wurde die heilende Wirkung der Wärme schon in den altägyptischen Hochkulturen (2400 v.Chr.), aber erst Mediziner der griechischen Antike haben diesen therapeutischen Ansatz konsequent angewandt, anerkannt und benannt: Überwärmung (griechisch: Hyperthermie). „Gebt mir die Macht, Fieber zu erzeugen, und ich heile jede Krankheit“ (Parmenides von Elea, griechischer Arzt und Philosoph, 540-480 v. Chr.) (Toellner 2000).

Im Laufe der Jahrhunderte fanden sich verschiedene Anwendungsgebiete. So war zeitweise bei der Bekämpfung von Infektionskrankheiten die künstliche Erzeugung von Fieber mit Hilfe pyrogener Stoffe als Fiebertherapie üblich. Diese Eingriffe in Organismus und Körperfunktionen lassen sich als aktive Hyperthermie bezeichnen. Die passive Hyperthermie bezeichnet hingegen die Erhöhung der Körpertemperatur mittels Geräteeinsatzes von außen. Sie kommt heute vor allem in der Krebsbehandlung zum Einsatz (Ardenne 1977).

Als Pionier der modernen „Fiebertherapie“ darf Julius Wagner von Jauregg gelten (Wagner-Jauregg 1994). Zunächst beobachtete von Jauregg zufällig bei einem Patienten mit Erysipel eine Heilung für eine generalisierte Paralyse bei systemischer Lues; später entwickelte er dann die Fiebertherapie mittels Malaria-infiziertem Blut, auch Malariatherapie genannt. Von Jauregg erhielt 1927 den Medizinnobelpreis für die Behandlung von Psychosen und Lues mittels Fiebertherapie. Die Wirksamkeit dieses Verfahren konnte allerdings später nicht mehr bestätigt werden. 1886 veröffentlichte der deutsche Chirurg Wilhelm Busch einen Artikel „über die Wirkungen, welche heftige Erysipeln (die mit hohem Fieber einhergehen) auf bösartige Neubildungen haben (Schmidt 2000). Zunächst wurde versucht bösartige Tumoren mit künstlich erzeugtem Fieber zu heilen. In den ersten beiden Jahrzehnten des 20. Jahrhunderts kamen mehr und mehr Apparate zum Einsatz. Anfang der 1960er Jahre wurde diese bereits bekannte und angewandte Methode als Ganzkörperhyperthermie wiederentdeckt. Von großem Interesse ist dabei die allgemeine Leistungssteigerung, Steigerung der Immunabwehr und die Ergänzung von schulmedizinischen Krebstherapien. Seit den 1970er Jahren laufen Studien zu dieser Therapieform (Schmidt 1987, Schmidt und Ott 1976, Schmidt 2000, Schmidt et al. 1956).

In Ost-Deutschland war es vor allem der Physiker und Krebsforscher Manfred von Ardenne, der eine Ganzkörper-Hyperthermie entwickelte (Ardenne 1977). Hohe Eindringtiefen erzielte er mit langwelligem Infrarotlicht. Mangels einer genauen Kontrollmöglichkeit der inneren Körpertemperatur war es zu Anfang schwierig, die Methode zu optimieren. Zur Unterstützung wird sie in der Regel mit anderen Therapien kombiniert, zum Beispiel fast immer mit einer Sauerstoffinhalation, analog zum Einsatz von Sauerstoff in der Schulmedizin. Er verband daher diese Infrarotlicht-Therapie mit seiner Sauerstoff-Mehrschritt-Therapie zur Krebs-Mehrschritt-Therapie inklusive erhöhter Zufuhr von Traubenzucker, um das in Bezug auf den Stoffwechsel abweichende Verhalten der Krebszellen nutzbar zu machen, da der „Glykolysestoffwechsel“ in diesen Fällen dominiert. Die vor allem von seinem Institut beziehungsweise der entsprechenden Nachfolgefirma entwickelte moderne Gerätetechnologie ermöglicht eine gute Steuerung der Überwärmung und erleichtert so die Anwendung in der medizinischen Praxis. Von Ardenne konnte nie den klinischen Beweis für die Wirksamkeit in Bezug auf Krebs durch Doppelblindstudien bei einer Therapie, die mit der Inhalation zu tun hat, erbringen. Im Tierversuch gibt es Untersuchungen die positiv verlaufen sind. Die beschriebenen Erfolge der Sauerstoff-Mehrschritt-Therapie und der Krebs-Mehrschritt-Therapie sind Gegenstand von Diskussionen gewesen. Beide Methoden sind in diesem Sinn aktuell der alternativen Medizin zuzurechnen. Die heilende Wirkung der Überwärmung in Form des Fiebers und auch des künstlich herbeigeführten so genannten „Heilfiebers“ ist unbestritten. Die Hyperthermie ahmt nach und nutzt ein Prinzip, das von der Natur vorgegeben ist (Schmidt und Ott 1976).

Bei einer modernen Ausführung, die bei der Ganzkörper-Hyperthermie von Interesse ist (Ardenne 1977), wird die Wärme als gefilterte Infrarotstrahlung zugeführt. Ein Teil der Wärmestrahlung wird, bevor sie den Patienten erreicht, über eine Schicht zirkulierenden Wassers absorbiert. Der Vorteil besteht darin, dass die Strahlung relativ gleichmäßig eindringt, Überhitzung der oberen Hautschichten (Stratum corneum) weitestgehend vermieden wird. Der Patient liegt mit dem Rücken auf einer IR-durchlässigen Matte. Die Wärmestrahlung kommt von unten und wird an der Oberseite des Körpers reflektiert. Die Reflexion erfolgt an einer dünnen Metallfolie (ähnlich einer Rettungsdecke). Sie ermöglicht es, die IR-Strahlung besser auszunützen, sie passiert den Körper zweifach. Im Rahmen der aktuellen Hyperthermiebehandlung wurden auch degenerativ-rheumatische Erkrankungen und

der Weichteilrheumatismus betrachtet. Hierbei wurde herausgefunden, dass nur milde überwärmende Maßnahmen sinnvoll seien (Ott 1972). So wurden in einer Pilotstudie an 11 Patienten mit einem nachweisbaren FMS im Alter zwischen 53,4 Jahren einer iterative milde Ganzkörperhyperthermie bei einer mittleren Körpertemperatur von 38° C drei mal die Woche für eine Applikationszeit von 30 Minuten und einer Reizserie von drei Wochen behandelt (Schmidt 1997). Dabei wurde die Schmerzschwelle mit einem Dolorimeter gemessen (Pain Diagnostics & thermography Inc., Great Neck, USA) und die subjektive Schmerzintensität mit einem Schmerzscore sowie mit einer visuellen Schmerzanalogska (VAS) erfasst. Das Ergebnis unmittelbar nach einer einzelnen Hyperthermiebehandlung war eine signifikante Schmerzreduktion, der am Ende der Reizserie im Mittel nicht mehr die Ausgangswerte vor der ersten Behandlung erreichte. Der Nachweis einer analgetischen Wirkung der Hyperthermie bei Fibromyalgie wurde durch Untersuchungen von Samborski gestützt (Samborski et al. 1992). Sie wiesen darauf hin, dass eine Ganzkörperkältetherapie gegenüber einer Fangopackung wirksamer war, jedoch ist eine auf Wärmekontakt und konduktiver Wärmeübertragung basierende Fangopackung mit einer Ganzkörperhyperthermie nicht vergleichbar, denn diese nutzt zur Wärmeübertragung vielmehr die tiefenwirksame wassergefilterte Infrarot- A- Strahlung. Die analgetische Wirkung der Hyperthermie ist in seinen Mechanismen und Angriffspunkten noch nicht vollständig geklärt und nur in Ansätzen bekannt. (Schmidt 1987).

Die Ganzkörper-Hyperthermie wird innerhalb der Schulmedizin selten eingesetzt, zunehmend in der Komplementärmedizin (vor allem im Bereich "Wellness" und Krebstherapie in Kombination mit anderen Methoden – z.B. Sauerstoffinhalation). Die mit der extremen Ganzkörper-Hyperthermie erreichten Temperaturen von maximal 41,8 °C erhöhen das Risiko für Komplikationen erheblich. In diesem Fall kann auch die Gabe eines Beruhigungsmittels erforderlich sein. Im Extremfall wird eine Narkose eingeleitet. Verbreitet sind Anwendungsformen, bei denen etwas niedrigere Temperaturen angewendet werden. Nebenwirkungen sind unter diesen Umständen keine zu erwarten oder nur sehr geringe – im Verhältnis zu den Nebenwirkungen, die zum Beispiel bei einer Chemotherapie oder Strahlentherapie auftreten, ist der Unterschied eklatant. Die Übererwärmung dauert in der Regel nicht länger als eine Stunde. Die Temperatur wird stufenweise und unter ständigem Monitoring (Puls, Blutdruck, Körpertemperatur) gesteigert und reduziert. Eine direkte

Anhebung der Schmerzschwelle durch Wärmeapplikation wurde von Curkovic bei der rheumatischen Arthritis nachgewiesen (Curkovic et al. 1993).

2. Fragestellung

1. Welchen Einfluss hat der Low Level Energy Laser auf die Befindlichkeit und den Schmerz bei Patienten mit einem Fibromyalgiesyndrom?
2. Welchen Einfluss hat diese Therapieform auf die bei Patienten mit einem Fibromyalgiesyndrom optional veränderten serologischen Parameter (IL-2, IL-8)?
3. Welchen Kurzzeit- und Langzeiteffekt hat diese Therapieform bei Patienten mit einem Fibromyalgiesyndrom ?

3. Patienten und Methodik

3.1. Patienten

Nach Erstellung und Verifizierung der Studienanordnung sowie Prüfung des Studienplans durch die Ethikkommission der medizinischen Fakultät der Friedrich Schiller Universität Jena (FSU) wurden insgesamt 42 von 48 weiblichen Patienten in die Studie aufgenommen.

Die Rekrutierung erfolgte aus der Selbsthilfegruppe „Fibromyalgie“ Jena sowie fachärztlich und allgemeinärztlich ambulant betreuter Patienten im Arbeitsbereich Internistischer Physiotherapie des Instituts für Physiotherapie der FSU Jena.

Im Rahmen der Eingangsuntersuchung erfolgte eine mündliche und schriftliche Aufklärung der Patienten über den Ablauf, Zweck und Inhalt der Studie.

Von den geplanten 48 Patienten wurden 42 rekrutiert. Insgesamt konnten 38 Patienten in die endgültige biometrische Auswertung einbezogen werden, wobei 6 Patienten aus privaten und medizinischen Gründen die Behandlung abgebrochen haben bzw. aus privaten Gründen und wegen unregelmäßiger Teilnahme ausgeschlossen wurden (drop out).

3.1.1. Einschlusskriterien

Als Einschlusskriterium wurde eine gesicherte Diagnose „FMS“ nach den ACR Kriterien seit mindestens 12 Monaten vorrausgesetzt. Neben einem Alter zwischen 20 und 85 und dem Einverständnis der Patienten zur Teilnahme an den Untersuchungen und Behandlungen waren ein Schmerzscore (Visuelle Analogskala; VAS von 0 -10 cm) von mehr als 4 cm in den letzten 7 Tagen weitere Vorraussetzungen zur Teilnahme an der Studie. In den letzten vier Wochen durfte keine physikalische Therapie und in den letzten zwölf Monaten keine Akupunkturbehandlung erfolgt sein. Eventuelle Medikationen von Analgetika und Antidepressiva sollten mindestens vier Wochen vor der Therapie abgesetzt werden.

3.1.2. Ausschlusskriterien

Ausschlusskriterien waren schwerwiegende organische und psychische Erkrankungen, (neuro-) vaskuläre Störungen und akut fieberhafte Erkrankungen. Eine Alkohol-, Medikamenten- und Drogenabhängigkeit sowie Begleitmedikation mit

Analgetika und Antidepressiva führten ebenfalls zum Ausschluss. Ausgeschlossen wurden auch Patienten mit einem laufenden Rentenantrag und Patienten, die an einer Studie in den letzten sechs Monaten teilgenommen haben.

3.1.3. Demographische Daten

Im folgenden werden anamnestische und klinischen Daten der Patienten der einzelnen Behandlungsgruppen (Placebo: n = 18; Lasertherapie: 0 mW/ Laserdiode), (Verum: n = 20, Lasertherapie: 30 mW/ Laserdiode [physikalische Leistungsdichte]) aufgeführt und miteinander verglichen.

Die in den Behandlungsgruppen aufgeführten Patienten waren insgesamt alle weiblich. Dies entspricht der Forderung, dass wissenschaftliche Studien zum FMS nur an weiblichen Probanden durchgeführt werden sollten. Diese Aussage wird damit begründet, dass durch die unterschiedlichen Druckschmerzbefunde ein Selektionsbias für das weibliche Geschlecht entsteht, denn Männer haben höhere und variablere Druckschmerzschwellen (Brack 1993).

Bezogen auf die gesamte Stichprobe betrug das Durchschnittsalter 57 Jahre (MV) mit einem Minimum von 30 Jahren und eine Maximum von 73 Jahren. Der Median liegt bei 59 Jahren.

Selektiv betrachtet lag das Alter der Verumgruppe im Durchschnitt bei 56 Jahren bei einem Minimum von 30 Jahren, ein Maximum von 73 Jahren und einem Median von 61 Jahren.

Das Durchschnittsalter der Placebogruppe lag bei 56 Jahren (MV) bei einem Minimum von 44 Jahren, ein Maximum von 64 Jahren und einem Median von 56 Jahren.

Bezüglich der Größe der Patienten lag der Gesamtdurchschnitt bei 164 cm bei einem Minimum von 155 cm, ein Maximum von 175 cm und einem Median von 164 cm.

Die mittlere Größe der Verumgruppe lag bei 164 cm (MV) bei einem Minimum von 155 cm, einem Maximum von 175 cm und einem Median von 165 cm.

Bei der Placebogruppe lag die durchschnittliche Größe bei 164 cm (MV) bei einem Minimum von 154 cm, einem Maximum von 176 cm und einem Median von 163 cm.

Bezüglich des Gewichtes der Gesamtgruppe betrug das Durchschnittsgewicht 72 kg (MV) bei einem Minimum von 52 kg, einem Maximum von 108 kg und einem Median von 70 kg. Das durchschnittliche Gewicht der Verumgruppe lag bei 67 kg (MV) bei einem Minimum von 52 kg, einem Maximum von 86 kg und einem Median von 64 kg.

Bei der Placebogruppe lag das durchschnittliche Gewicht bei 78 kg (MV) bei einem Minimum von 60 kg, einem Maximum von 108 kg und einem Median von 73 kg.

Der berechnete Body Maß Index (BMI in kg/m²) betrug in der Gesamtgruppe 27 bei einem Minimum von 19, einem Maximum von 38 und einem Median von 26.

Bezogen auf die einzelnen Gruppen, betrug der mittlere BMI bei der Verumgruppe 25 bei einem Minimum von 19, einem Maximum von 35 und einem Median von 24 und bei der Placebogruppe lag der mittlere BMI bei 28,9 bei einem Minimum von 24, einem Maximum von 38 und einem Median von 27 (MV).

Bezüglich der Schmerzanamnese ergab die Dauer des Schmerzes im Durchschnitt 22,2 Jahre (266,4 Monate) bei einem Minimum von 5 Jahren (60 Monate), einem Maximum von 50 Jahren (600 Monate!!) und einem Median von 20 Jahren (240 Monate). In der Verumgruppe betrug die Dauer der Schmerzen 21 Jahre (255,6 Monate) (Minimum: 8 Jahre, Maximum: 50 Jahre!) und in der Placebogruppe 24 Jahre (278,4 Monate) (Minimum: 5 Jahre, Maximum: 40 Jahre!).

Die strukturellen Daten sind in Tabelle 1 nach Stichprobe und Gruppen aufgeführt und wurden statistisch mit dem T-Test für unabhängige Stichproben getestet. Es ergaben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen bezüglich der demographisch erhobenen Daten. Der überwiegende Teil war berentet n = 28, angestellt waren n = 10.

Gruppen		Alter (Jahre)	Größe (cm)	Gewicht (kg)	BMI (kg/cm ²)	Schmerzen (Jahre)
gesamt n = 38	Q 1	51,75	160,00	61,75	23,83	14,00
	Median	59	164	70	26	20
	Q 3	63,25	168,50	79,25	29,20	30,00
Verum n = 20	Q 1	50,50	160,00	60,25	23,09	13,25
	Median	61	165	64	24	21
	Q 3	64,75	168,75	76,00	26,25	32,50
Placebo n = 18	Q 1	51,75	160,00	68,75	25,71	14,75
	Median	56	163	73	27	24
	Q 3	62,00	168,50	90,50	31,90	30,00

Tabelle 1: Strukturmerkmale der Gruppen (Median, 1. Quartil (Q 1), 3. Quartil (Q 3))

Die globale Schmerzintensität zu den Messzeitpunkten wurde mittels Visueller Analogskala (VAS in cm) erfasst. Es ist eine Messmethode im Einfachblindverfahren zur Ermittlung des subjektiv empfundenen Schmerzes des Patienten, der auf einer Skala von „kein Schmerz“ bis „unerträglicher Schmerz“ empfinden soll, wie er sich momentan fühlt. Der Untersucher liest dann auf einer Zentimeterskala, die von 0 bis 10 cm reicht, die vom Patienten empfunden Schmerzintensität ab. Es wurde das Maß 0 cm auf 0% und das Maß 10 cm auf 100% normiert. Die Einschätzung der globalen Schmerzintensität betrug bezüglich der Verumgruppe im mean value (MV) 64,1% (6,41 cm) bei einem Minimum von 30 % (3,0 cm), einem Maximum von 90% (9,0 cm) und einem Median von 72,55 (7,5 cm). In der Placebogruppe lag der durchschnittliche Wert bei 69,1% (6,91 cm) bei einem Minimum von 40,5% (4,0 cm), einem Maximum von 100% (10,0 cm) und einem Median von 70% (7,0 cm).

Die durchschnittliche Schmerzintensität unmittelbar vor Therapiebeginn lag bei der Verumgruppe bei 75,1% bei einem Minimum von 40%, einem Maximum von 97% und einem Median von 75%. Bei der Placebogruppe lag der durchschnittliche Wert bei 73,8% bei einem Minimum von 60% , einem Maximum von 100% und einem Median von 71,5%.

Bezüglich der 24 FMS klassifizierenden Hauptschmerzpunkte, die sog. positiven tender points [t.p.] (Wolfe et al. 1990) und 8 Kontrollpunkte , die sog. control points [c.p.], die mittels Druckalgometer nach Fischer (Fischer 1987) bestimmt wurden, galt als untere Grenze zur Definition positiver tender- points der Wert $\leq 2 \text{ kp/cm}^2$. Die 24 Hauptschmerzpunkte wurden auf den Wert 100 normiert, d. bei 24 positiven tender-points entspricht dies 100%. Von den 24 Punkten müssen 11 positiv sein, um ein Teil der Klassifikationskriterien einer FMS zu bestätigen, (ACR Kriterien, 1990).

Für die Kontrollpunkte gelten die gleichen Bedingungen wie für die Hauptschmerzpunkte. Sie dienen als Referenzpunkte und sollten immer über dem Wert von 2 kp/cm^2 liegen. Die durchschnittliche Zahl der tender- points zu Therapiebeginn betrug in der Verumgruppe 62 % (14,86 Punkte = 15 Punkte) bei einem Minimum von 13 % (3 Punkte), einem Maximum von 100 % (24 Punkte) und einem Median von 73 % (17,5 Punkte = 18 Punkte). Ähnlich verhält es sich bei der Placebogruppe. Hier lag die durchschnittliche Zahl der positiven tender- points bei 60 % (14,5 Punkte= 15 Punkte) bei einem Minimum von 4% (0,96 Punkte= 1 Punkt), einem Maximum von 100% (24 Punkte) und einem Median von 65 % (15,5 Punkte=

16 Punkte). Bezüglich der Kontrollpunkte in der Verumgruppe zu Therapiebeginn liegt der durchschnittliche Wert bei 29 % (2,4 Punkte= 2 Punkte) bei einem Minimum von 0% (0 Punkte), einem Maximum von 100 % (8 Punkte) und einem Median von 13% (1 Punkt). In der Placebogruppe liegt der durchschnittliche Wert bei 35 % (2,7 Punkte= 3 Punkte) bei einem Minimum von 0% (0 Punkte), einem Maximum von 100% (8 Punkte) und einem Median von 25 % (2 Punkte). Die o.g. klinischen relevanten Daten bezüglich der globalen Schmerzintensität zu den Messzeitpunkten, der Schmerzintensität unmittelbar vor der Therapie und der positiven tender points sind in Tabelle 2 ersichtlich.

Diese klinischen Werte wurden statistisch geprüft und ausgewertet. Bei allen klinischen Parametern fanden sich keine Signifikanzen.

Gruppen		VAS zu den Messzeitpunkten (cm)	VAS unmittelbar vor Therapiebeginn (cm)	positive tender- points (%)
Verumgruppe n = 20	Q 1	45	69	32
	Median	73	75	73
	Q 3	80	85	88
Placebogruppe n = 18	Q 1	64	67	33
	Median	70	72	65
	Q 3	76	80	90

Tabelle 2: Klinische relevante Daten der Gruppen (Median, 1. Quartil (Q 1), 3. Quartil (Q 3))

Bezüglich der Frage, ob mehrere Ärzte konsultiert worden sind, ergab sich folgende Verteilung (n= 38, Mehrfachnennung möglich):

Orthopäde : n=38

Andere Ärzte (Allgemeinarzt, Neurologe, Internist,
Anästhesist, Gynäkologe, Naturheilmediziner) :n= 38

Nichtärztliche Therapeuten (Krankengymnasten, Masseure,
Heilpraktiker, Psychologen) :n= 38

Auf die Frage nach der Sicherung eines klassifizierten FMS durch einen Internisten mit dazugehörigen Befunden wie Röntgen-, Computertomographie- und Magnetresonanzbilder, die den Ausschluss einer organischen Veränderung sicherten, ergab folgende Verteilung:

Sicherung der Diagnose durch einen Internisten : n= 38

Röntgenbilder : n= 38

CT - Bilder : n= 38

MRT - Bilder : n= 38

Eine indikationsbezogene Schmerzmedikation bestand bei n = 31 (81,5%) von 38 Patientinnen (Mehrfachnennungen und Kombinationen möglich):

Antiepileptika : n= 2

NSAR : n= 5

Nichtopioidanalgetika / periphere Analgetika : n= 10

SSRI (Selektiver Serotonin Reuptake Inhibitor) : n= 3

Opioide : n= 5

Triptane : n = 1

Auf die Frage nach einer Behandlung mit Akupunkturnadeln und deren Ergebnis spiegelt sich wie folgt wider:

Behandlung war kurzfristig erfolgreich (Dauer bis vier Wochen)	: n = 18
Behandlung war langfristig erfolgreich (Dauer mehr als vier Wochen)	: n = 1
Behandlung gar nicht erfolgreich	: n = 13
Keine Behandlung erhalten	: n = 5
Gar nicht erfragt	: n = 2

3.2. Behandlungsablauf

Im Rahmen einer standardisierten Eingangsuntersuchung fand die Prüfung der Ein- und Ausschlusskriterien statt. Dabei klärte der Untersucher (= Behandler) den Patienten über den Ablauf der Studie sowohl mündlich als auch schriftlich auf. Eine Therapieplanung nach TCM - Kriterien mit individueller Festlegung der Behandlungspunkte wurde durchgeführt. Dabei wurde die Meridiantherapie (energetische Punkte, „Schmerzpunkte“) als Schwerpunkt bei diesem Krankheitsbild bzw. der Klientel gewählt. Auf eine Standardisierung dieser Punkte wurde geachtet. Die Auflistung der AP- Punkte ist in Tabelle 3 aufgeführt.

Bei dieser kontrollierten, randomisierten Einfachblindstudie erfolgte die Randomisierung in einem Losverfahren, welches mit dem Institut für Medizinische Statistik, Informatik und Dokumentation der FSU Jena ausgearbeitet, geprüft und für statistisch gesichert eingestuft wurde (Dr. rer. nat. Vollandt). Jeder Patient zog ein Los und wurde somit in eine der beider Gruppen zugeordnet. Das Los selbst wurde wieder zurück gelegt, so dass jeder Patient die gleichen Losbedingungen vorfand. Die Losbox glich einer Blackbox, die zur statistischen Sicherheit beitrug. Die Studienbedingungen waren für alle Studienteilnehmer gleich.

Es wurde eine Seriadauer von 5 Wochen festgelegt bei einer Applikationsfrequenz von 2 Behandlungen pro Woche und einer 30 minütigen Behandlungszeit. Dies entspricht einer 10- maligen Behandlung pro Patient und Gruppe wobei die Nachbeurteilungen (follow up) standardisiert 4 Wochen und 3 Monate nach Therapieende erfolgte. Für die Lasertherapie war eine möglichst bequeme und entspannte Körperhaltung in Rückenlage mit leicht erhöhtem Oberkörper notwendig, damit eventuelle Schmerzprovokationen, bedingt durch unbequeme Lagerung,

vermieden wurden. Die Raumtemperatur betrug 22° C. Durch die so geschaffene Möglichkeit für den Behandler, alle Therapiepunkte zu erreichen, konnten Positionswechsel des Patienten vermieden werden. Die AP- Punkt- Identifikation erfolgte anhand ihrer hinreichend beschriebenen anatomischen Lokalisation in Zusammenarbeit mit dem Patienten. (Stux 1993, Richter 1995, Heine 1993, Hempen 2000b).

3.3. Material, Methode und physikalische Parameter

Für die therapeutische Wirksamkeit der Lasertherapie ist die Dosierung der wichtigste Parameter. Für die Charakterisierung einer Laserbestrahlung ist die Angabe der Laserstrahlungsleistung φ (Einheit: Watt, W), die Laserstrahlungsenergie Q (Einheit: Joule, J) , die Bestrahlungsdauer t (Einheit: Sekunde, s), der Durchmesser d (Einheit: m bzw. cm) bzw. der Flächeninhalt A (Einheit: m² bzw. cm²) des Laserstrahlflecks auf dem bestrahlten Gewebe ($A = \pi/4 * d^2$) von Bedeutung. Aus diesen Dosierungskennwerten lassen sich die Bestrahlung H (Energie pro Flächeninhalt J/m² Strahlungsdosis) und die Strahlungsflussdichte E (Laserleistung pro Flächeninhalt, W/cm²) herleiten (Richter 1995).

Gemäss International Equipment Classification (IEC) Standard- Publication 825 (Genf 1984) : „Radiation safety of laser products, equipment classification, requirements and user's guide“ sind für die Bestrahlungsparameter folgende Begriffsbestimmungen verbindlich:

Expositionsdauer t	[Einheit: Sekunde]
Laserstrahlungsenergie Q	[Einheit: Joule (J)]
Laserstrahlungsleistung φ	[Einheit: Watt (W)]
Bestrahlung H	[Einheit: J/m ²]
Strahlungsflussdichte E	[Einheit: W/m ²]

Zur Studie „Lasertherapie an Akupunkturpunkten“ wurde das von der Firma LASER needle® Systems GmbH Lauenförde gebaute Lasergerät mit der Seriennummer LN 2001 – 108 verwendet. Dieses Lasergerät, welches acht Ausgangsdioden besitzt, wurde von Herrn Dr. sc. nat. D. Schikora an der Universität Paderborn entwickelt (Litscher 2004b, Schikora 2001). Die Laserstrahlführung wird mittels Lichtleitfaser

aus Polymethylmethacrylat (PMMA) mit optischen Claddingmantel und Schutzhülle bewerkstelligt. Die Strahlendivergenz am distalen Ende jeder Laserdiode beträgt $17,5^\circ$. Dabei handelt es sich um einen kontinuierlichen (cw) Infrarot (IR) – Laser mit einer Emissionswellenlänge von 680 nm (GaAlAs: Gallium Aluminium Arsenid) mit einer Strahlungsleistung von 50 mW, einer emittierten Lichtleistung pro Lasernadel von 30 mW und einem optischen Durchmesser von 500 μm (0.5 mm).

Die Strahlungsflussdichte (physikalische Leistungsdichte) für jede Laserdiode, der für die Reizwirkung einzig entscheidende Parameter, liegt bei $15,7 \text{ W/cm}^2$ bei einer 30 mW Lichtleistung pro Laserdiode. Die physiologische Leistungsdichte beträgt jedoch nur $3,5 \text{ W/cm}^2$, weil sich das Licht beim Eintritt in die Haut nach lateral ausbreitet, welches an einem roten Hof um jede Laserdiode zu erkennen ist. Dieser beschriebene Effekt ist eindeutig in der Tiefe zu sehen und macht deutlich, dass die eingestrahlte Energie nicht in der Epidermis absorbiert wird. Anzumerken ist, dass die Haut ein optisches inhomogenes Gewebe darstellt. Es zeigt sich in der Spektralanalyse ein sogenanntes optisches Fenster für eine Emissionswellenlänge von 600 bis 1300 nm. Liegen Wellenlängen außerhalb dieses Bereiches, werden diese schon in der Epidermis absorbiert und stehen für die Biostimulation, die in der Dermis und Subcutis stattfindet, nicht mehr ausreichend und signifikant zur Verfügung. Dieses optische Fenster wird in der Lasertherapie genutzt, um einen akupunkturähnlichen energetischen Effekt auf nervale Strukturen zu erreichen. Messungen von Langner (Langer 1998) an menschlichem Gewebe (lebende Haut, Knochen und Blut) ergaben, dass für Infrarot- Laser die mittlere Eindringtiefe, definiert durch eine 62,2 % ige Absorption der eingestrahlten Energie, 0,6 mm betrug. Somit ist es prinzipiell möglich, nervale Strukturen wie Kraus' sche Endkolben (0,1-0,2 mm Tiefe), freie Nervenendigungen, aber auch die terminale Strombahn (Hoyer- Grosser- Organe in 1 mm Tiefe) und ihre nervale Versorgung zu erreichen (Richter 1995).

Bezüglich der applizierten Strahlungsdosis emittiert eine Laserdiode 30 mW, was einer Dosisleistung von 30 mJ/s entspricht. Demzufolge wird bei einer 30 minütigen Behandlungszeit (1800 Sekunden) eine Strahlungsdosis von 54 J von jeder Laserdiode übertragen. Somit ergibt sich für alle 8 Laserdioden eine applizierte Strahlungsdosis von 432 J pro Behandlung. Das energetische Äquivalent von 432 J beträgt 1,75 kcal. Ein Teelöffel Joghurt entspricht einer Energiezufuhr von 5 kcal. Daraus kann abgeleitet werden, dass in drei Behandlungen bei einer 30 minütigen

Behandlungszeit das energetische Äquivalent von einem Teelöffel Joghurt übertragen wird. Angesichts des Grundumsatzes eines Erwachsenen, der pro Tag 1700 kcal beträgt, stellt die applizierte Laserneedle- Gesamtdosis pro Patient eine absolut moderate Stimulation dar. Deshalb kann man bezüglich dieser Daten diskutieren, ob die mittels eines Handylasers pro Behandlung applizierte Dosis, die rund 1000 mal geringer ist (also ein dreitausendstel eines Teelöffels Joghurt) eine physiologisch energetische Stimulation darstellt?

3.4. Lasertherapie an den Akupunkturpunkten

Die Lasertherapie wurde mit den unter Punkt 4.3 ausführlich beschriebenen Gerät durchgeführt. Die Unkenntnis beider Gruppen (Einfachblindverfahren) über eine tatsächliche Therapie (Verum) oder der „Nicht“ - Therapie (Placebo) wurde mittels einer Schutzbrille, die die Emissionswellenlänge des Lasers absorbierte, erreicht, die jeweils vor Beginn der Therapie dem Patienten aufgesetzt wurde. Der Untersucher, selbst auch eine Brille tragend, stellte den Schalter des Gerätes bei jeder Behandlung entweder auf „ein“ (Verumgruppe) oder „aus“ (Placebogruppe).

Die Punktauswahl wurde individuell nach den für die AP angegebenen Kriterien vorgenommen, d. h. dass ausschließlich sogenannte „Schmerzpunkte“ ausgesucht worden sind. (Tabelle 3)

Die Bestrahlung der einzelnen Punkte erfolgte über einen Zeitraum von 30 Minuten (1800 Sekunden). Eine Nachruhe von 20 Minuten wurde eingehalten. Durch die Laserbestrahlung wurde kein De- Qi- Empfindung (Nadelgefühl; PSC- Phänomen: propagated sensation along channels) ausgelöst. Einige Patienten berichteten über ein Wärmegefühl direkt über der Diode mit z. T. auch Kribbelempfindungen in der Diodenumgebung ohne Meridianausbreitung. Andere Patienten gaben wiederum keine Empfindung an oder es kam sogar zur Schmerzauslösung direkt im Anschluss an die Therapie. Diese Erkenntnisse decken sich weitgehend mit Erfahrungen anderer Behandler (Hoffmann 1994).

Durch eine Diodenfixation mittels Pflaster konnte ein direkter Hautkontakt hergestellt werden. Auf eine exakte orthogonale Bestrahlung wurde sorgfältig geachtet. Zur genauen Strahlanalyse sei auf Untersuchungen von Teschke verwiesen (Teschke 1997).

Eine Auflistung der verwendeten Punkte ist aus Tab. 3 zu entnehmen.

Akupunktur- punkte	Verum (n = 20)	Placebo (n = 18)	Summe (n = 38)
Di 4 (p.)	14	12	26
Ma 36 (p.)	9	7	16
Le 3 (p.)	19	17	36
G 41 (p.)	10	8	18
Blase 62 (p.)	2	1	3
Dü 3 (p.)	7	4	11
Dü 4 (p.)	15	10	25
G 34 (p.)	4	2	6

p.: paarig (n = 38)

Tabelle 3: Auflistung der verwendeten Akupunkturpunkte.

(Nomenklatur nach Richter und Becke [1995]): Di – Dickdarm- Meridian, Ma – Magen, Le – Leber, G – Gallenblase, B – Blase, Dü – Dünndarm.

3.5. Kontrollzeitpunkte

Zu den Kontrollzeitpunkten Therapiebeginn, 5 Wochen nach Therapiebeginn, einen Monat und drei Monate nach Therapieende (follow up), wurden standardisierte Untersuchungen vorgenommen.

3.6. Bewertungskriterien

Die Instruktion und Behandlung sowie die Erhebung der Zielparameter, die sich in Haupt- und Nebenzielparameter aufteilen, erfolgte in standardisierter Art und Weise. Auf eine Konstanzhaltung der Bedingungen für alle Teilnehmer (unabhängige Variable) und eine Neutralität bei der Ermittlung der Bewertungskriterien (abhängige Variable) wurde genau geachtet.

3.7. Subjektive Parameter

3.7.1. Hauptzielparameter SF 36 (globale Gesundheit)

Beim Fragebogen Short- Form 36 handelt es sich um ein unspezifisches 36 Items enthaltendes Instrument zur Messung des allgemeinen Gesundheitszustandes und des sogenannten Outcomes aus Patientensicht (Testa und Simonson 1996, Bullinger 1995). Dabei werden acht Gesundheitsdimensionen erfasst, die sich wie folgt zusammen setzen:

- 1.: Körperliche Funktionsfähigkeit – Physical functioning (PF)
- 2.: Körperliche Rollenfunktion – Role physician (RP)
- 3.: Körperliche Schmerzen – Bodily pain (BP)
- 4.: Allgemeine Gesundheit– General health (GH)
- 5.: Vitalität – Vitality (VT)
- 6.: Soziale Funktionsfähigkeit – Social functioning (SF)
- 7.: Emotionale Rollenfunktion – Role emotional (RE)
- 8.: Psychisches Gesundheitsempfinden – Mental health (MH)

Dieser Test erlaubt eine Aussage über physische Beeinträchtigung als Summenscore = Physical Component Score (PCS) und psychisches Empfinden als Summenscore = Mental Component Score (MCS). Höhere Werte zeigen eine geringere Einschränkung und/ oder weniger pathologischen Stress in den verschiedenen Ebenen an.

3.7.2. Hauptzielparameter FIQ (spezifischer Gesundheitstest)

Der Fibromyalgia Impact Questionnaire (FIQ) ist ein Gesundheitsfragebogen, der 10 Items beinhaltet und als valides und reliables Instrument (Offenbaecher et al. 2000, Burckhardt et al. 1991, Rivera und Gonzalez 2004) zur Untersuchung der spezifischen Beeinträchtigung bei Patienten mit FMS verwendet wird. Er misst körperliche Funktionsfähigkeit, Schmerz, Depressivität, Angst, Chronic- Fatigue (lat.: fatigatio oder fatigo: Ermüdung oder bis zur Erschöpfung), Morgenmüdigkeit, Steifigkeit, Arbeitsprobleme und allgemeines Wohlbefinden. Die Messvorschrift reicht von 0 bis 80 (Offenbaecher et al. 2000), wurde in der vorliegenden Studie aufgrund des international üblichen Gebrauchs auf 100 normiert. Niedrige Werte zeigen eine

weniger starke Beeinträchtigung an oder deuten im Verlauf auf eine Krankheitsverbesserung hin.

3.7.3. Nebenzielparameter

3.7.3.1. Schmerz

Bezüglich der Bewertungskriterien besitzen Schmerz und Befindlichkeit oberste Priorität. Beide Parameter sind subjektive Erscheinungen, die in der Endkonsequenz nicht objektivierbar sind, die jedoch durch Algesiebestimmungen eine semiobjektive Bestimmung zu lassen. In der Praxis sind die Intensität, die Häufigkeit und die Dauer des Schmerzes von größtem Interesse. Die Festlegung der Schmerzchronifizierung erfolgte durch die Anwendung des Mainzer Stadienmodells zur Schmerz-Chronifizierung nach Gerbershagen (Schmitt 1990, Schmitt 1996). Dieser standardisierte Dokumentationsbogen besteht aus vier Achsen: zeitliche Aspekte (Ausbreitung des Schmerzbildes), Medikamenteneinnahmeverhalten und Patientenkarriere (Arztwechsel, schmerzbedingte Krankenhausaufenthalte, Operationen, Rehabilitationsmaßnahmen). Die Zuweisung zu einem Chronifizierungsstadium erlaubt Aussagen über die Schwere der Erkrankung und über die Prognose.

3.7.3.2. Schmerzintensität - Visuelle Analogskala (VAS)

Die bereits beschriebene VAS erlaubt dem Patienten, die Schmerzintensität auf einer kontinuierlichen, nichtgraduierten Skala subjektiv zu quantifizieren. Dabei gibt der Patient einen Punkt auf einer 10 cm-Skala an (Price et al. 1983) welche von „kein Schmerz“ bis „stärkster Schmerz“ reicht. Die Befragung erfolgt im Einfachblindverfahren, d.h. dem Patienten wird die nichtgraduierte Seite vorgelegt. Auf der Rückseite der Skala befindet sich eine für den Patienten nicht sichtbare Skalierung, welche von 0 bis 10 cm reicht. Sie dient dem Untersucher zum Ablesen des absoluten Zahlenwertes. Das Ergebnis wird in cm angegeben. Die Patienten erhielten eine ausführliche Instruktion zur Handhabung der Skala. Mit der VAS- Skala steht ein adäquat reliables und valides Verfahren zur Schmerzmessung zur Verfügung (Revill et al. 1976, Huskisson 1974).

3.7.3.3. Druckschmerzschwelle (PPT) - positive tender points

Die Bestimmung der Druckschmerzschwelle erfolgt mit einem standardisierten Dolorimeter (Fischer 1987). Mit der Messung der Druckschmerzschwelle (DSS, PPT-pressure pain threshold) steht eine etablierte, reliable und valide Methode der

subjektiven Algesimetrie zur Verfügung (Schreiber U. 1996, Raspe 1995). Die Druckschmerzschwelle wird zur Untersuchung der sogenannten tender points verwendet, welche als Zonen von mechanische Hyperalgesie (früher: Allodynie) imponieren, an denen auf lokalisierten Druck von ≤ 2 kg bei Patienten mit einem FMS Schmerz ausgelöst wird (Staud et al. 2001). Davon ausgehend, dass der Druck von 2 kp/cm^2 beim Gesunden oberhalb und beim FMS-Patienten unterhalb der Schmerzschwelle liegt, wird bei der Definition eines positiven Tender points zwischen schmerzhaft und nicht schmerzhaft unterschieden (Wolfe et al. 1990). Der auszuübende Druck wird mittels Dolorimeter/ Druckalgometer festgelegt. In der vorliegenden klinischen Studie wurde ein manueller Druckalgometer von Fischer verwendet (Fischer 1987, Grimme A. 2000).

Der Druck wird ausgelöst über eine Kontaktfläche von 1 cm^2 orthogonal zur Hautoberfläche, mit einer zunehmenden Druckkraft von 1 kg/s . Zum Zeitpunkt des Übergangs von Druck in Schmerz wird die weitere kontinuierliche Drucksteigerung unterbrochen und der erreichte Wert registriert. Gemessen wird in Newton (N) oder kg/cm^2 . Tender points mit einer Schmerzangabe bei Druck von $\leq 2 \text{ kg}$ gelten als positiv = pathologisch.

Die Messungen wurden nach dem Protokoll von Wolfe (Wolfe et al. 1990) an 24 Tender points durchgeführt. Jeweils bilateral wurden gemessen Os occipitale, M. masseter (angulus mandibulae), M. supraspinatus, M. trapezius pars descendens, Knochen-Knorpel-Grenze 2. Rippe, Lange Bizepssehne, Epicondylus radialis, Daumensehne (M. extensor pollicis longus) Trochanter major, Pes anserinus, Malleolus medialis, M. erector trunci lumbalis. Zusätzlich wurden bilateral 8 Kontrollpunkte (CP) gemessen: Oberschenkel hinten Mitte, Unterschenkel Mitte Wade, Glutealregion (oberer äußerer Quadrant), Oberschenkel vorne Mitte.

3.7.3.4. FMS spezifische Allgemeinsymptome

Die in einem Protokoll von Wolfe et al. untersuchten Begleitsymptome (Wolfe et al. 1997) wie Vegetative Dysregulationen, Schlafstörung, Störungen am Bewegungssystem, gastrointestinale Beschwerden, Reizdarm, psychopathologische Symptome/Psychoaffektion wurden mittels eines standardisierten Fragebogens, der sich aus 57 Einzelfragen zusammensetzt, beantwortet. Dabei konnten die Patienten zwischen Ja und Nein entscheiden und ihre Befindlichkeit eintragen.

3.8. Objektive Parameter

3.8.1. Zytokine (Interleukine im Serum und Plasma)

In dieser Studie wird der Versuch unternommen, objektive Parameter bezüglich des Schmerzes aus dem Blut zu gewinnen. Durch Messungen, der in der Literatur am häufigsten verwendeten serologischen Parameter, die sog. „Schmerzzytokine“ (IL-2 und IL- 8), wird zunächst versucht, eine Baseline (4 Wochen vor Therapiebeginn) zu bestimmen, um dann die an den Kontrollzeitpunkten gemessenen Werte mit dieser zu vergleichen und Aussagen bzw. Prognosen bezüglich eines eventuellen Therapieeffekts zu treffen. Zur Objektivierung der subjektiven Daten wurden die Konzentrationen von IL 2 und IL 8 im Serum und Plasma der Patienten 4 Wochen vor Therapiebeginn (Baseline), unmittelbar vor Therapiebeginn (Zeitpunkt 0), 5 Wochen nach Therapiebeginn, 1. Monat und 3. Monate nach Therapieende (follow up) bestimmt. Diese Interleukine sind bei einigen Patienten mit einem FMS höher, als in der Normpopulation gemessen worden. (Gur et al. 2004a, Gur et al. 2004b, Gur et al. 2002a, Gur et al. 2002b).

3.8.2. Probenaufarbeitung, Versuchsablauf und Auswertung

Probenaufarbeitung: Die Blutproben wurden im Eiswasserbad aufgetaut und abzentrifugiert. (1000 G, 10 min. , 4°C). Aufgrund vollständiger Hämolyse beruhend auf dem Einfrieren kompletter Blutproben ist der Hämoglobinanteil in einem Teil der zu untersuchenden Proben sehr hoch, so dass interagierende Effekte nicht ausgeschlossen werden können.

Versuchsablauf: Nach Plasmapräparation wurden die Proben bis zur weiteren Verwendung innerhalb von 30 min. im Eiswasserbad gelagert, auf die Untersuchungsmatrix aufgebracht und analysiert. Aufgrund der hohen Probenzahl erfolgte die Konzentrationsanalyse in Einzelbestimmung mittels DUO- Set Kits der Fa. R&D Systems. Es wurden jeweils 100 µl der zu untersuchenden Plasma- und serumprobe eingesetzt und nach Angaben des Herstellers der Versuchsablauf durchgeführt. Insgesamt wurden sechs Testungen im 96- Well Format durchgeführt.

Auswertung: Anhand der Standardkurven und eingesetzter Blindwerte wurde die Plasmakonzentration der Zytokine rechnerisch ermittelt und mit der Einheit pg/ml versehen. Werte unterhalb der Nachweisgrenze (minimale Schwellenwert) sind als « <Min » gekennzeichnet worden. Berechnung der Plasmakonzentration erfolgte ohne Hintergrundsubstitution (unmittelbare Auswerttechnik), da diese Methode erfahrungsgemäss bei geringer Konzentrationen von Zytokinen zu genaueren Ergebnissen führt.

3.9. Statistische Prüfmethodik

Bei der statistischen Auswertung kamen nichtparametrische (verteilungsunabhängige) Tests zur Anwendung. Ihre Vorteile liegen im größeren Anwendungsbereich. Eine Normverteilung wird nicht vorausgesetzt und die Anwendung für ordinale Daten ist möglich. Der Nachteil besteht in einer geringeren Sensibilität im Vergleich zu parametrischen Tests.

Der Friedman – Test für mehr als 2 verbundene Stichproben wurde als globaler Suchtest durchgeführt. Die Angabe des Testergebnisses erfolgte als Irrtumswahrscheinlichkeit in Form eines 2 – tailed P – Wertes. Das Signifikanzniveau wurde auf $p \leq 0,05$ festgelegt.

Bei positiven Testausgang erfolgte die Prüfung auf Verteilungsunterschiede der Messwerte der Zielparameter zu verschiedenen Messzeitpunkten. Innerhalb der einzelnen Therapieform ist der Vorzeichen – Test für 2 verbundene Stichproben angewendet worden, da eine symetrische Verteilung der Messwerte nicht vorlag. Das Signifikanzniveau wurde auf $p \leq 0,05$ festgelegt. Beim parallelen Vergleich mehrerer Messzeitpunkte erfolgte mit den p – Werten der Einzelvergleiche ein α -Adjustierung nach Holm, welche von Schaffer modifiziert worden ist. (Bortz 1999)

Auf Grundlage der Messwertpaardifferenzen zwischen den Stichproben (Verum versus Placebo) und Rangplatzbildung wurde der Mann – Whitney – Test angewandt, um einen Vergleich und Signifikanzuntersuchung zwischen den einzelnen Therapieformen zu ermöglichen. Das Signifikanzniveau wurde auf $p \leq 0,05$ festgelegt, eine α – Adjustierung vorgenommen. (Clauß G. 1995). Dieses Vorgehen garantiert, dass die Irrtumswahrscheinlichkeit das vorgegebene Signifikanzniveau $\alpha = 0,05$ nicht übersteigt.

Die Statistische Prüfung wurde computergestützt mit den Programmen SPSS (Statistical Package for Social Science) Version 15.0, Graph Pad Prism Version 4.00 und Microsoft Excel Version 2007 durchgeführt.

4. Ergebnisse

4.1. *Subjektive Parameter*

4.1.1. Hauptzielparameter

4.1.1.1. Spezifische Beeinträchtigung (Fibromyalgia Impact Questionnaire [FIQ])

Betrachtet wurde der krankheitsspezifische Gesundheitszustand bzw. die spezifische Beeinträchtigung. Dabei wurden aus allen erreichten Patienten- Werten pro Messzeitpunkt die Mediane ermittelt sowie die ersten und dritten Quartile berechnet. Es können Werte zwischen 0 und 100 erreicht werden, wobei 100 % einer maximalen Beeinträchtigung entspricht. Die mittlere Beeinträchtigung ergab zu Beginn (0) bei der Verumgruppe einen Wert von 71, bei der Placebogruppe einen Wert von 72. Statistische Signifikanz konnte nicht nachgewiesen werden, sodass die Werte miteinander vergleichbar sind.

Im Verlauf waren gegensätzliche Wirkungen festgestellt worden: Bei der Verumgruppe wurde nach 10 Behandlungen ein Punktwert von 51, bei der Placebogruppe ein Wert von 73 angegeben. Dies bedeutet für die Verumgruppe eine Verbesserung von 28%. Bei der Placebogruppe konnte keine Verbesserung erreicht werden.

Wird die Verumgruppe im follow up betrachtet, verbessert sich die Beeinträchtigung nach einem Monat auf einen Wert von 46. Dies bedeutet bezogen auf den Ausgangswert, eine Verbesserung von 35% und vier Wochen nach Serienende um 5%. Im follow up wurde ein erneutes Ansteigen auf einen Wert von 63 registriert, erreicht aber den Ausgangswert von 71 nicht. Dies entspricht einer Verbesserung von 11% (5/I) und einer Verschlechterung um 17% (I/III).

In der Placebogruppe steigen die Werte im follow up an, wobei nach einem Monat und drei Monaten ein Wert von 76 angegeben wird.

In der Verumgruppe konnte zu allen Messzeitpunkten bezogen auf den Zeitpunkt (0) statistisch nachgewiesene Veränderungen mit einem Signifikanzniveau von $p \leq 0,05$ errechnet werden. Bei der Placebogruppe wurden keine Unterschiede festgestellt.

Die Dynamik der Ergebnisse beider Gruppen ist in Tabelle 4 und für die jeweilige Einzelgruppe in Abbildung 2 und 3 dargestellt.

Tab.4: Spezifische Beeinträchtigung– FIQ in Prozent (%), (0), (5), (I); (III), Median, 1. und 3. Quartil

	Verum				Placebo			
	0	5	I	III	0	5	I	III
Q 1	59	40	32	43	62	54	64	65
M	71	51	46	63	72	73	76	76
Q 3	96	61	69	76	82	91	91	92

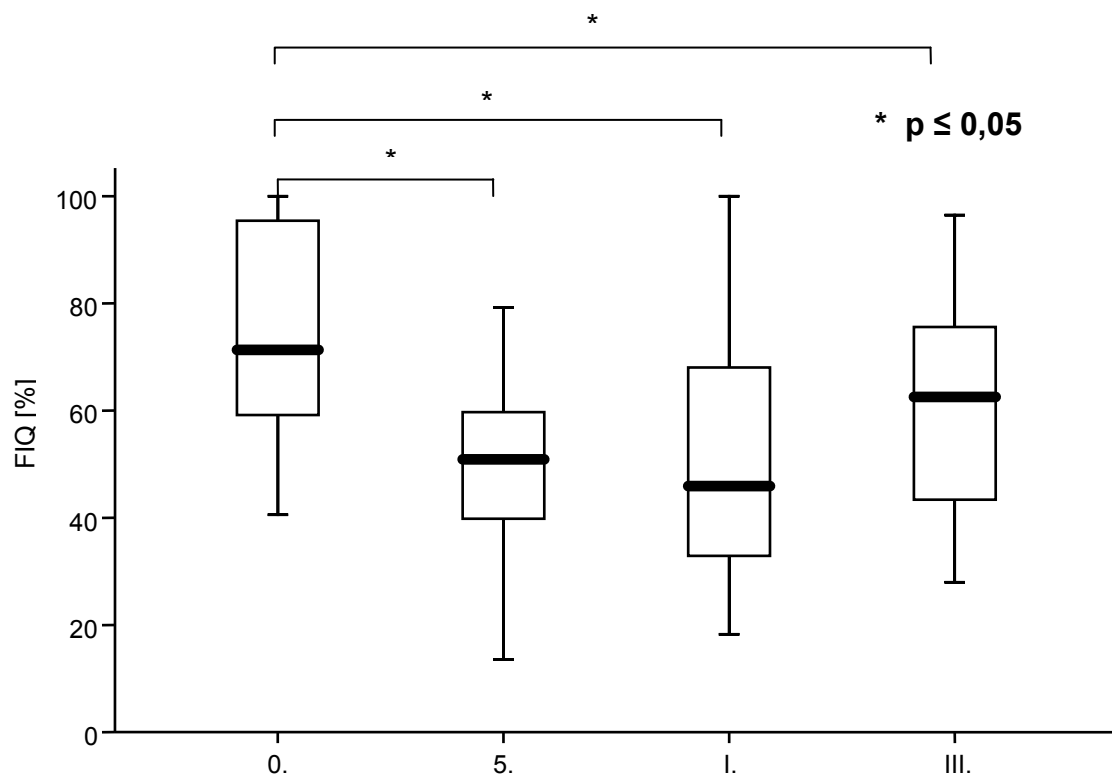


Abb. 2: FIQ, Einschätzung der spezifischen Beeinträchtigung, Serienverlauf, follow up, Verumgruppe n = 20, Median, 1. Quartil, 3. Quartil, min, max, $p \leq 0,05$.

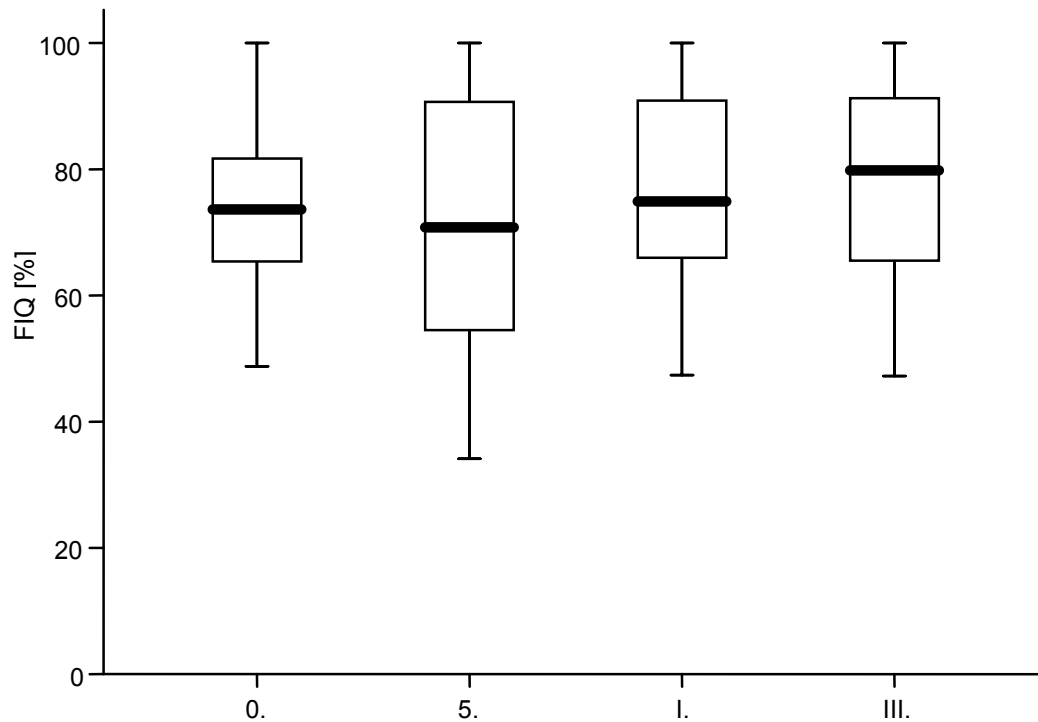


Abb.3: FIQ, Einschätzung der spezifischen Beeinträchtigung ,Serienvorlauf, follow up, Placebogruppe n = 18, M, 1 Quartil und 3. Quartil, min., max..

4.1.1.2. Globale Gesundheit - Short form 36 (SF 36)

Mit dem patientenzentrierten Fragebogen SF - 36 wurden allgemeine (körperliche, psychologische, soziale) Gesundheitsdimensionen abgebildet. Berechnet wurden dazu die Mittelwerte und Standardfehler. Zunächst wurden die bestehenden Werte mit der Normpopulation verglichen (Abbildung 4 und 5). Die Werte der Normpopulation in allen Items wurden auf 50 normiert und adjustiert. Die für das FMS relevanten Items körperliche Schmerzen (bodily pain- BP), emotionale Rollenfunktion (role emotion- RE) und körperliche Funktionsfähigkeit (physical function- PF) wurden genauer untersucht. Niedrige Werte zeigen ein hohes Maß an globaler Beeinträchtigung an.

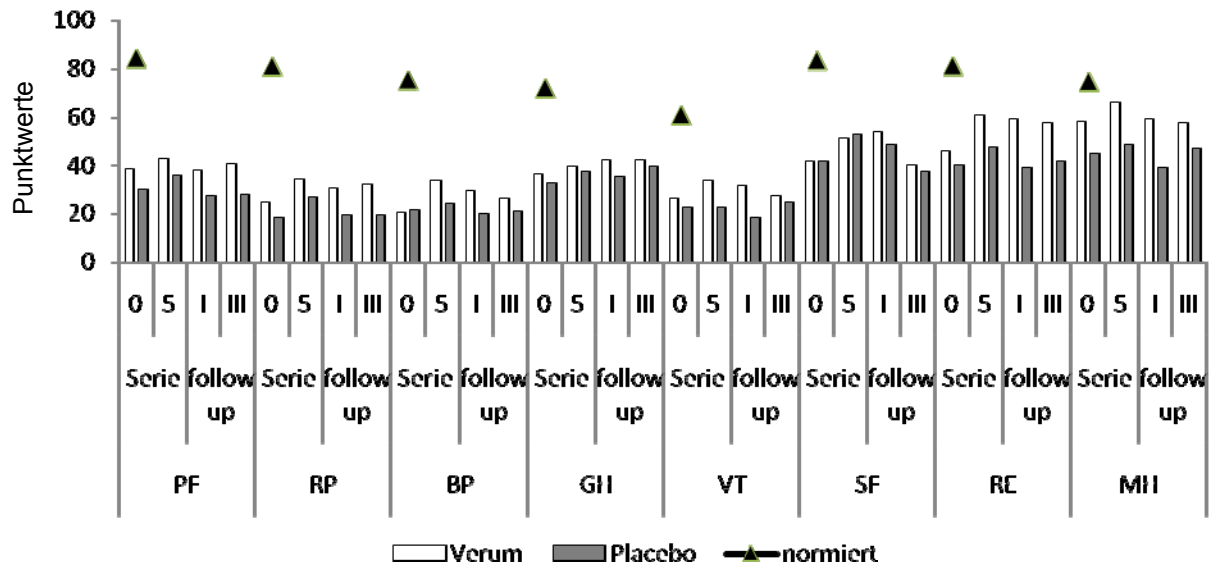


Abb. 4: SF 36, Globale Gesundheit, Serienverlauf, follow up, Normpopulation USA.

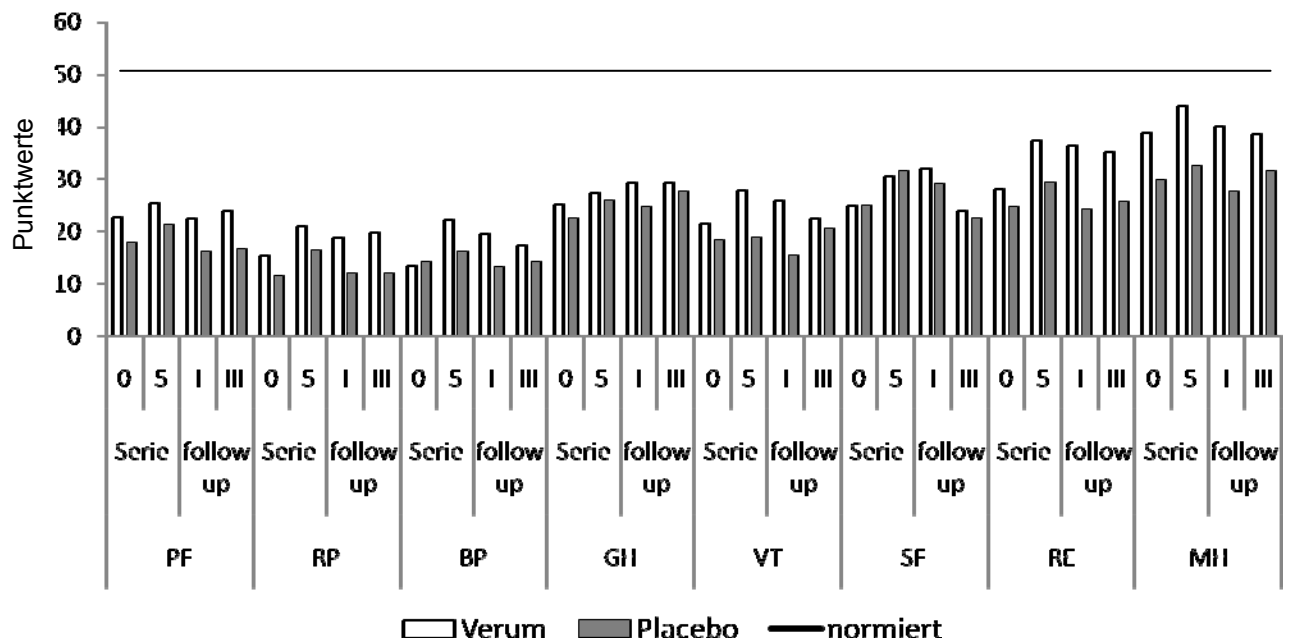


Abb. 5: SF 36, Verum n = 20, Placebo n = 18, Globale Gesundheit, Verlauf der Serie, follow up, normiert, MV

In Abbildung 6 ist der Status vor Beginn (0) der Studie dokumentiert und mit der Normpopulation verglichen worden.

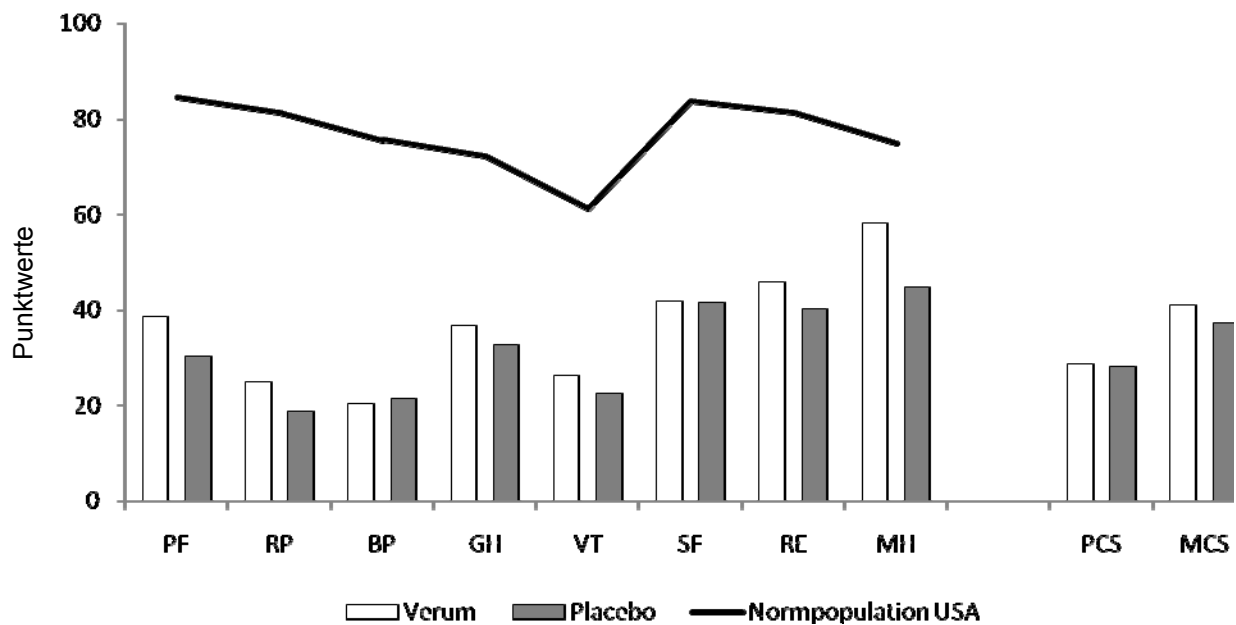


Abb. 6: SF 36, Status vor Beginn der Studie (0), Verumgruppe n = 20, Placebogruppe n = 18, Normpopulation USA, MV, PCS, MCS.

Tab. 5: Vergleich der Gruppen mit der Normpopulation der USA.

	PF	RP	BP	GH	VT	SF	RE	MH		PCS	MCS
Verum n = 20	39	25	20	37	26	42	46	58		29	40
Placebo n = 18	30	19	22	33	23	42	40	45		28	38
Normpopulation USA	85	81	75	72	61	84	81	75			

In Abbildung 7 sind alle Items auf 50 normiert dargestellt. Die Werte dafür sind in Tabelle 6 ersichtlich.

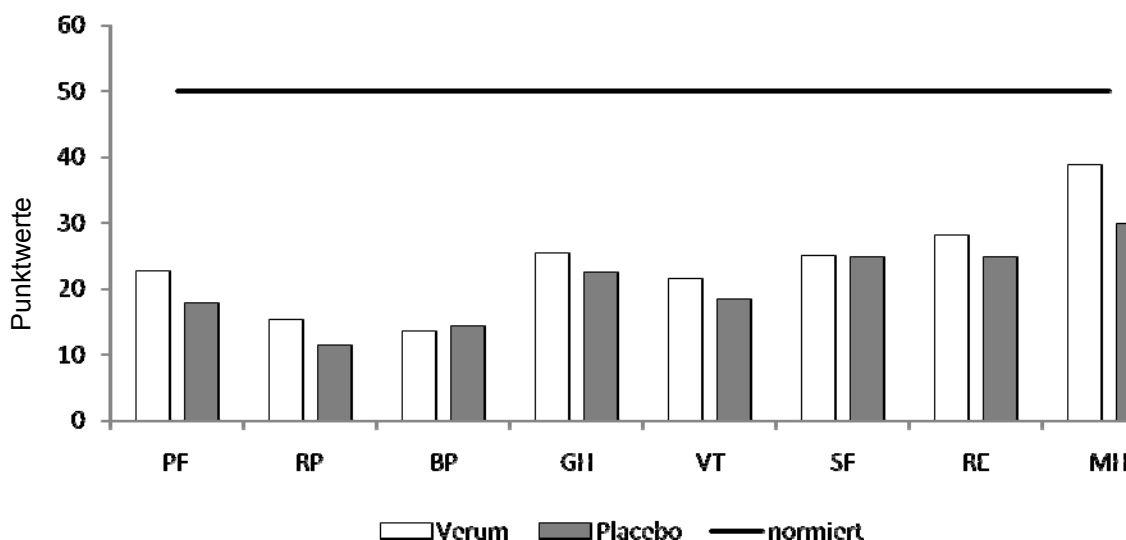


Abb. 7: SF 36 – Einschätzung der globalen Gesundheit vor Therapiebeginn (0),
Verum n = 20, Placebo n = 18, normiert, MV.

Tab. 6 : SF 36 – Werte der Einschätzung der globalen Gesundheit vor Therapiebeginn (0),
Verum n = 20, Placebo n = 18, MV.

	PF	RP	BP	GH	VT	SF	RE	MH
Verum	23	15	14	25	21	25	28	39
Placebo	18	12	15	23	18	25	25	30

4.1.1.2.1. Körperliche Schmerzen – Bodily Pain (BP)

In der Verum- und Placebogruppe wurde zu Beginn (0) für die Verumgruppe ein Wert von 14 und für die Placebogruppe ein Wert von 15 angegeben. Ein signifikanter Unterschied war nicht vorhanden, so dass die Werte miteinander vergleichbar waren. Im Verlauf stieg der Ausgangswert in der Verumgruppe auf einen Wert von 22 an. Dies entspricht einer Verbesserung von 36%. Im follow up zum Zeitpunkt (I) wurde ein Wert von 20 angegeben. Dies entspricht bezüglich des Zeitpunktes (0) eine prozentuale Verbesserung von 30%. Zum Zeitpunkt (III) wurde ein Wert von 17 ermittelt.

In der Placebogruppe wurde zum Zeitpunkt (5) ein Wert von 17 angegeben. Dieser entspricht einer Verbesserung um 13 %. Im follow up konnte zum Messzeitpunkt (I)

ein Wert von 13 beobachtet werden. Dies entspricht einer prozentualen Verschlechterung von 7%. Zum Zeitpunkt (III) wurde ein Wert von 14 angegeben. Statistische Signifikanz wurde für die Verumgruppe zu den Messzeitpunkten errechnet. Bei der Placebogruppe waren keine relevanten Unterschiede vorhanden. Die Dynamik der Werte sind in Abbildung 8 und Tabelle 7 wiedergegeben.

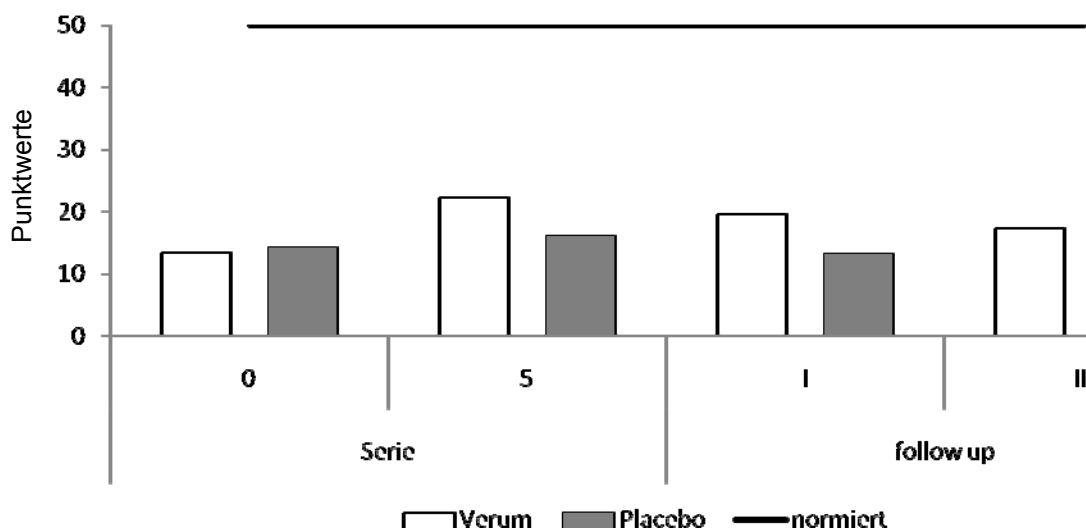


Abb. 8: SF 36 – Körperliche Schmerzen, Verumgruppe n = 20, Placebogruppe n = 18, normiert, Serienverlauf, follow up, MV

Tab. 7: SF 36 – Werte der Einschätzung der körperlichen Schmerzen, Verumgruppe n = 20, Placebogruppe n = 18, Serienverlauf, follow up, MV.

	Verum n = 20				Placebo n = 18			
	0	5	I	III	0	5	I	III
MV	14	22	20	17	15	17	13	14

4.1.1.2.2. Emotionale Rollenfunktion – Role Emotion (RE)

In der Verumgruppe wurde zu Beginn (0) ein Wert von 28 angegeben. Zum Zeitpunkt (5) stieg dieser Wert auf 37 an. Dies entspricht einer Verbesserung von 24%. Im follow up zum Zeitpunkt (I) blieb der Wert stabil bei 36. Dies entspricht einem prozentualen Wert von 22%. Zum Messzeitpunkt (III) wurde ein Wert von 35 beobachtet. Dies entspricht einer prozentualen Verbesserung von 20% im Vergleich zum Messzeitpunkt (0).

In der Placebogruppe wurde ein Ausgangswert zu Beginn (0) mit einem Wert von 25 angegeben. Zum Zeitpunkt (5) wurde eine Verbesserung auf 29 beobachtet. Dies entspricht einer prozentualen Verbesserung von 13%. Im follow up zum Messzeitpunkt (I) wurde ein Wert von 24 angegeben. Somit wurde eine Verschlechterung um 4 % beobachtet. Zum Zeitpunkt (III) wurde ein Wert von 26 angegeben.

In der Verumgruppe wurde eine statistische Signifikanz für die Zeitpunkte gesichert. Bei der Placebogruppe waren keine Unterschiede vorhanden.

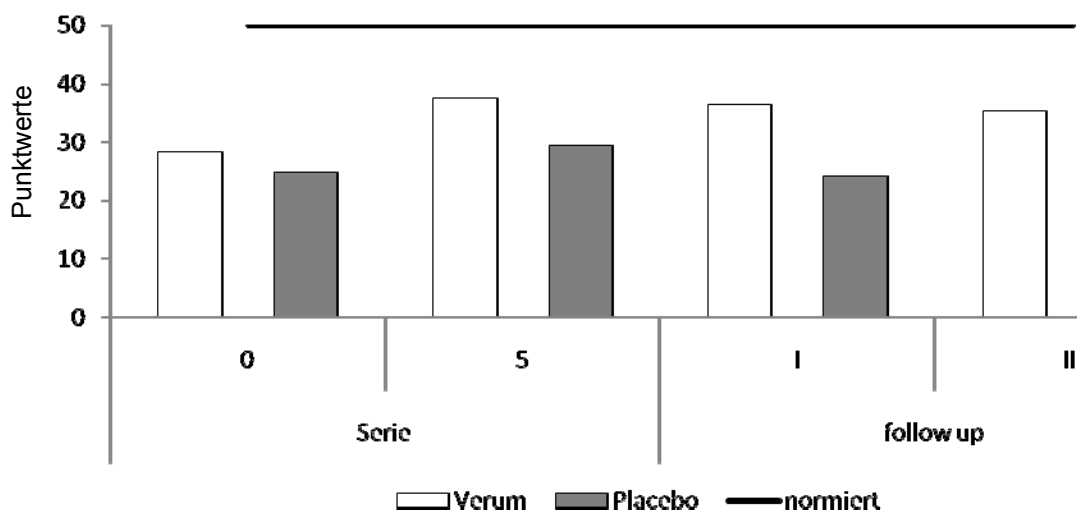


Abb. 9: SF 36, Emotionale Rollenfunktion, Serienverlauf, follow up, Verumgruppe n = 20, Placebogruppe n = 18, normiert, MV.

Tab. 8: SF 36, Werte der emotionalen Rollenfunktion zu den Messzeitpunkten, Verumgruppe n = 20, Placebogruppe n = 18, normiert, MV.

	Verum n = 20				Placebo n = 18			
	0	5	I	III	0	5	I	III
MV	28	37	36	35	25	29	24	26

4.1.1.2.3. Körperliche Funktionsfähigkeit – Physical Function (PF)

In der Verumgruppe wurde eine Ausgangswert zum Zeitpunkt (0) von 23 angegeben. Dieser stieg zum Messzeitpunkt (5) auf 25 an. Dies entspricht einer prozentualen Verbesserung um 8%. Im follow up wurde zum Zeitpunkt (I) ein Wert von 22 ermittelt, was einer Verschlechterung von 4% entspricht. Zum Messzeitpunkt (III) wurde ein Wert von 24 angegeben. Dies entspricht einer Verbesserung von 4%.

In der Placebogruppe wurde eine Ausgangswert zum Zeitpunkt (0) ein Wert von 18 beobachtet, zum Messzeitpunkt (5) ein Wert von 21. Dies entspricht einer Verbesserung um 14%. Im follow up (I) ein Wert von 16 angegeben. Diese entspricht einer Verschlechterung um 11%. Zum Messzeitpunkt (III) wurde eine Wert von 17 angegeben.

Eine statistische Signifikanz besteht in der Verumgruppe zwischen den Messzeitpunkten (0) und (5). In der Placebogruppe bestand zu keinem Zeitpunkt ein statistisch gesicherter signifikanter Unterschied. Die Dynamik der Werte ist in Abbildung 10 und in Tabelle 9 für die jeweiligen Gruppen evident.

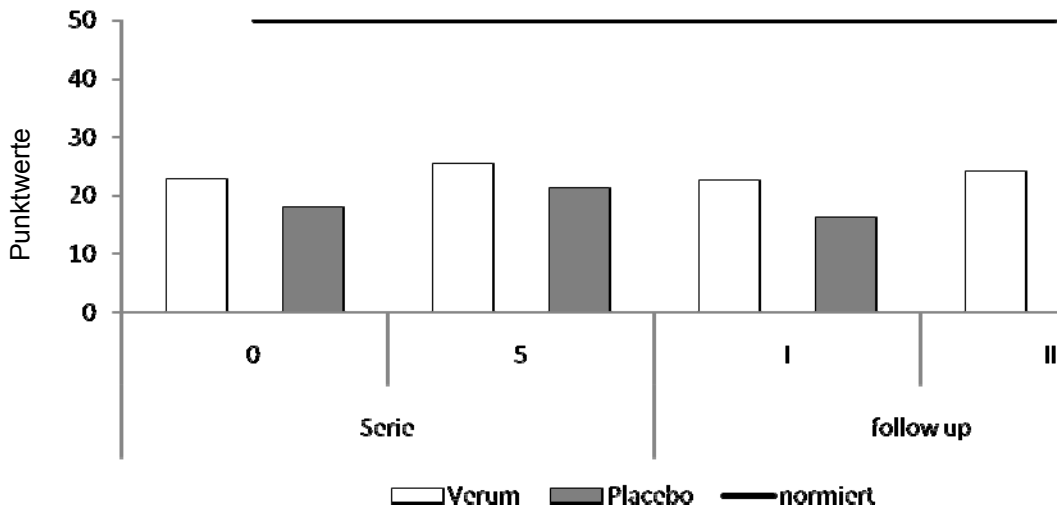


Abb. 10: SF 36, Körperliche Funktionsfähigkeit, Serienverlauf, follow up, Verumgruppe n = 20, Placebogruppe n = 18, normiert, MV.

Tab. 9: SF 36, Werte zur körperlichen Rollenfunktion, Sereineverlauf, follow up, Verumgruppe n = 20, Placebogruppe n = 18, normiert, MV.

	Verum n = 20				Placebo n = 18			
	0	5	I	III	0	5	I	III
MV	23	25	22	24	18	21	16	17

4.1.1.2.4. Physische Beeinträchtigung – Physical Component Score (PCS)

Zum Zeitpunkt (0) wurden in der Verumgruppe ein Wert von 29, zum Messzeitpunkt (5) wurde ein Wert von 33 angegeben. Im follow up wurden zum Messzeitpunkt (I) ein Wert von 32 angegeben. Zum Messzeitpunkt (III) wurde ein Wert von 30 ermittelt. In der Placebogruppe wurde zu Beginn (0) ein Wert von 28 am Ende der Serie (5) ein Wert von 31 ermittelt. Im follow up zum Zeitpunkt (I) und (III) wurde ein Wert von 29 bzw. 27 angegeben.

Es bestanden bezüglich des Intra- als auch Intergruppenvergleiches zu keinem Messzeitpunkt relevante Unterschiede.

4.1.1.2.5. Psychische Beeinträchtigung – Mental Component Score (MCS)

Im Mittel wurde die psychische Beeinträchtigung der beiden Gruppen bezogen auf die Normpopulation geringer eingeschätzt.

In der Verumgruppe wurde zu Beginn (0) ein Wert von 40 registriert. Zum Messzeitpunkt (5) stieg dieser auf 45 an. Prozentual entspricht dies einer Verbesserung um 11%. Im follow up (I) wurde ein Wert von 43 angegeben. Dies entspricht einer prozentualen Verbesserung von 7%, bezogen auf den Ausgangswert zum Zeitpunkt (0). Zum Messzeitpunkt (III) konnte ein Wert von 42 gesichert werden, was einer Verbesserung im Vergleich zum Zeitpunkt (0) um 5% entspricht.

In der Placebogruppe wurde ein Ausgangswert zum Messzeitpunkt (0) von 38 angegeben. Zum Zeitpunkt (5) war ein Wert von 39 vorhanden. Im follow up (I) fiel der Wert weiter auf 38. Zum Zeitpunkt (III) stieg der Wert auf 40 an.

In der Verumgruppe fand sich ein signifikanter Unterschied zu den Zeitpunkten 0/5 und 0/I.

In der Placebogruppe konnten keine relevanten Unterschiede festgestellt werden.

Die Dynamik der Gruppen ist in Abbildung 11 und in den Tabellen 10 und 11 ersichtlich. Bezüglich der signifikanten Unterschiede und die dazu verwendeten Tests sind Tabelle 12 und 13 für die jeweiligen Gruppen angegeben.

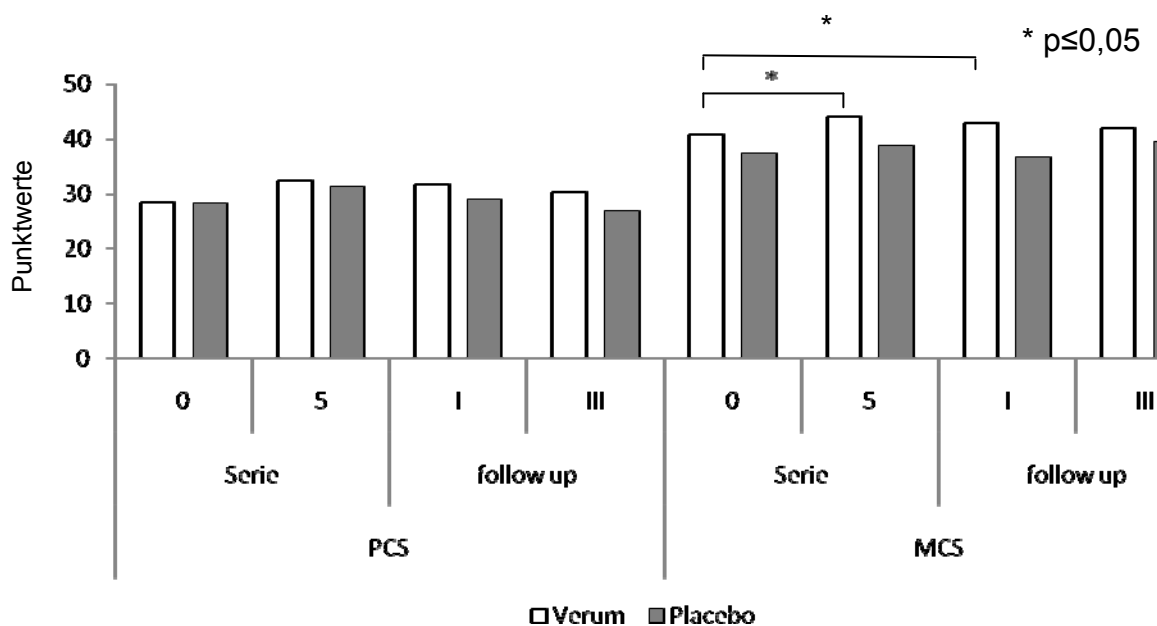


Abb. 11: SF 36, Globale Einschätzung der Gesundheit (physische und psychische Parameter)
Verumgruppe n = 20, Placebogruppe n = 18, Verlauf der Serie, follow up, normiert, MV.

Tab. 10: SF 36, Globale Gesundheitseinschätzung (physische und mentale Parameter),
Verumgruppe n = 20, Serienverlauf, follow up, normiert, M, 1. Quartil, 3. Quartil.

	PCS				MCS			
	0.	5.	I.	III.	0.	5.	I.	III.
1. Q.	20	24	28	30	21	21	30	27
M	29	32	31	30	40	45	43	42
3. Q.	42	53	43	51	49	53	49	49

Tab. 11: SF 36, Globale Gesundheitseinschätzung (physische und mentale Parameter),
Placebogruppe n = 18, Serienverlauf, follow up, normiert, M, 1. Quartil, 3. Quartil.

	PCS				MCS			
	0.	5.	I.	III.	0.	5.	I.	III.
1. Q.	17	19	17	18	15	18	14	16
M	28	31	29	27	38	39	38	40
3. Q.	32	42	43	42	40	49	42	45

Tab. 12: SF 36, PCS, Vorzeichentest $p \leq 0,05$, Intergruppenvergleich zu den Messzeitpunkten.

SF 36 - PCS – Vorzeichen- Test ($p \leq 0,05$)						
	0/5	0/I	0/III	5/I	5/III	I/III
Verum n = 20	0,18	0,204	0,15	0,575	0,550	0,765
Placebo n = 18	0,079	0,616	0,913	0,446	0,349	0,795

Tab. 13: SF 36, MCS, Vorzeichentest $p \leq 0,05$, Intergruppenvergleich zu den Messzeitpunkten.

SF 36 - MCS – Vorzeichen- Test ($p \leq 0,05$)						
	0/5	0/I	0/III	5/I	5/III	I/III
Verum n = 20	0,005	0,025	0,07	0,502	0,121	0,093
Placebo n = 18	0,215	0,500	0,616	0,022	0,396	0,523

4.1.2. Nebenzielparameter

4.1.2.1. Schmerz

4.1.2.1.1. Schmerzintensität im wöchentlichen Verlauf und follow up

Betrachtet wurde die Schmerzintensität vor und nach jeder Behandlung im wöchentlichen Verlauf und im follow up mittels visueller Analogskala (VAS in mm) getrennt für jede Gruppe. Innerhalb der Gruppe wurden der Median (M) und die Quartile berechnet (1.Quartil, 3.Quartil). Ein Wert von 100 entspricht einer maximalen Schmerzintensität, der Wert 0 entspricht der Schmerzfreiheit.

Vor der Therapie wurden in beiden Gruppen nahezu gleiche Ausgangswerte ermittelt. Diese lagen bei der Verumgruppe bei 75 und bei der Placebogruppe bei 72. Ein signifikanter Unterschied lag nicht vor, sodass die Werte vergleichbar sind. Bereits nach der ersten Intervention wurde in der Verumgruppe ein Wert von 60 angegeben. Dies entspricht bereits einer subjektiv empfundenen Schmerzabnahme von 20%. In der zweiten Woche, vor der dritten Behandlung, wurde ein Wert von 57 angegeben, nach der Behandlung von 52. Dies entspricht einer Schmerzabnahme um 5%. In der dritten Woche, vor der fünften Behandlung wurde bereits ein Wert von 55 ermittelt. Nach der Intervention ein Wert von 45. Dies entspricht einer Schmerzabnahme um 18%. In der vierten Woche, vor der siebten Behandlung, wurde ein Wert von 54 angegeben, nach der Behandlung ein Wert von 42. Dies entspricht einer Verbesserung um 22%. In der fünften Woche, vor der neunten Behandlung, wurde ein Wert von 51 angegeben, nach der Behandlung von 40. Dies entspricht einer Verbesserung von 21%. Vom Zeitpunkt (0) nach der Intervention bis zum Serienende (5) nach der Intervention, konnte eine Reduktion der Schmerzintensität um 33 % festgestellt werden. Betrachtet man den Ausgangswert vor der Intervention zum Zeitpunkt (0) und nach der Intervention zum Zeitpunkt (5), so ergibt sich eine Schmerzabnahme um 47%.

Im follow up konnte zum Zeitpunkt (I) ein Wert von 44 ermittelt werden. Dies entspricht einer prozentualen Verbesserung von 41%, bezogen auf den Ausgangswert zum Zeitpunkt (0) vor der Intervention. Zum Zeitpunkt (III) wurde ein Wert von 59 ermittelt. Diese entspricht, bezogen auf den Ausgangswert zum Zeitpunkt (0) vor der Intervention, einer vorhandenen Schmerzabnahme von 21%.

In der Placebogruppe wurde vor der ersten Intervention ein Wert von 72 und nach der Behandlung ein Wert von 69 angegeben. Dies entspricht einer prozentualen Abnahme von 4%. Im Verlauf blieben diese Werte stabil und schwankten nur unwesentlich um den Ausgangswert. In der fünften Woche, vor der neunten Behandlung, konnte ein Wert von 68 ermittelt werden. Nach der Behandlung wurde ein Wert von 65 angegeben. Dies entspricht einer Schmerzabnahme um 4%. Betrachtet man die Werte zu Beginn zum Zeitpunkt (0) vor der Behandlung und am Ende der Serie zum Zeitpunkt (5) vor der Intervention, ist eine Schmerzreduzierung um 6% erreicht worden. Nach der Intervention zum Zeitpunkt (0) und zum Zeitpunkt (5) ist eine Verbesserung um 6% beobachtet worden. Betrachtet man die Werte vor der Intervention zum Zeitpunkt (0) und nach der Intervention zum Zeitpunkt (5), so wird ein Schmerzabnahme um 10% ermittelt, in der Verumgruppe 47%.

Im follow up konnte zum Zeitpunkt (I) und zum Zeitpunkt (III) jeweils ein Wert von 69 festgestellt werden. Dies entspricht einer Schmerzabnahme um 4% bezogen auf den Zeitpunkt (0).

Signifikante Intra- und Intergruppenunterschiede zeigten sich in der Verumgruppe ab dem Zeitpunkt nach der ersten Intervention bis zum Zeitpunkt der Messung (I) im follow up. Danach waren keine Unterschiede festzustellen.

In der Placebogruppe fanden sich keine signifikanten Intragruppenunterschiede.

Die Dynamik ist in Tabelle 14 und 15 abgebildet. Intra- und Intergruppenunterschiede sind in Tabelle 15a ersichtlich.

Tab.14: Schmerzintensität (VAS), angegeben in [mm], wöchentliche Behandlung, Verumgruppe n = 20, Median, Q1, Q3.

	1. Woche 1. Behandlung		2. Woche 3. Behandlung		3. Woche 5. Behandlung		4. Woche 7. Behandlung		5. Woche 9. Behandlung		Follow up	
	vor	nach	vor	nach	vor	nach	vor	nach	vor	nach	I.	III.
Q 1	69	53	50	45	49	36	45	39	41	32	31	38
M	75	60	57	52	55	45	54	42	51	40	44	59
Q 3	85	68	74	64	65	54	60	50	52	52	48	77

Tab.15: Schmerzintensität (VAS), angegeben in [mm], wöchentliche Behandlung, Placebogruppe n = 18, Median, 1. Quartil, 3. Quartil.

	1. Woche 1. Behandlung		2. Woche 3. Behandlung		3. Woche 5. Behandlung		4. Woche 7. Behandlung		5. Woche 9. Behandlung		Follow up	
	vor	nach	vor	nach	vor	nach	vor	nach	vor	nach	I.	III.
Q 1	67	64	60	59	60	57	61	60	60	57	59	60
M	72	69	76	71	74	70	70	65	68	65	69	69
Q 3	81	75	84	81	81	79	76	73	74	71	75	76

Tab. 15a: Schmerzintensität angegeben in [mm], wöchentliche Behandlung, Mann-Whitney-Test mit $p \leq 0,05$.

Mann – Whitney – Test (MWT) ($p \leq 0,05$)											
1. Behandlung		3. Behandlung		5. Behandlung		7. Behandlung		9. Behandlung		Follow up	
vor	nach	vor	nach	vor	nach	vor	nach	vor	nach	1. Monat	3. Monate
0,409	0,011	0,006	0,000	0,003	0,000	0,001	0,000	0,000	0,000	0,000	0,228

4.1.2.1.2. Globale Schmerzintensität (VAS) zu den Meßzeitpunkten

Betrachtet wurde die globale Schmerzintensität zu den Messzeitpunkten vor der ersten Intervention (0), nach der Serie (5) und im follow up (I) und (III), mittels visueller Analogskala (VAS in mm) ermittelt. Der Median (M) und die Quartile wurden berechnet (1. Quartil, 3. Quartil). Ein Wert von 100 entspricht einer maximalen Schmerzintensität, der von Null entspricht einer Schmerzfreiheit.

In der Verumgruppe wurden zum Zeitpunkt (0) ein VAS - Wert von 73 und für die Placebogruppe ein Wert von 70 festgestellt. Es bestand kein signifikanter Unterschied, sodass die Werte miteinander vergleichbar sind. In der Verumgruppe wurde zum Zeitpunkt (5) ein Wert von 56 gesichert. Dies entspricht einer *Schmerzabnahme von 23%*. Im follow up zum Zeitpunkt (I) wurde ein Wert von 50 ermittelt. Bezogen auf den Ausgangswert zum Zeitpunkt (0) entspricht dies einer *Schmerzabnahme um 32%*. Zum Zeitpunkt (III) wurde ein Wert von 52 angegeben. Dies entspricht einem *Schmerzabnahme von 29%* bezüglich des Ausgangswertes zum Zeitpunkt (0).

In der Placebogruppe wurde zum Zeitpunkt (0) ein Wert von 70, zum Zeitpunkt (5) ein Wert von 65 festgestellt. Dies entspricht einer Schmerzreduzierung um 7%. Im follow up wurden zum Zeitpunkt (I) und (III) ein Wert von jeweils 70 angegeben.

In der Verumgruppe wurden ein statistisch signifikanter Wert ($p \leq 0,05$) zwischen dem Messzeitpunkt (0) und (I) festgestellt. In der Placebogruppe wurden keine relevanten Unterschiede gesichert.

In Tabelle 16 und in Abbildung 12 und 13 spiegelt sich die Dynamik wider. Die statistisch ausgewerteten Daten sind Tabelle 16a veranschaulicht.

Tab. 16: globale Schmerzintensität (VAS) zu den Messzeitpunkten, Verumgruppe n = 20, Placebogruppe n = 18, Serienverlauf, follow up, M, 1.Q., 3.Q.

	Verumgruppe				Placebogruppe			
	0	5	I	III	0	5	I	III
Q 1	45	42	40	35	64	50	66	49
M	73	56	50	52	70	65	70	70
Q 3	80	69	70	65	76	81	76	75

Tab. 16a: Einschätzung der globalen Schmerzintensität zu den Messzeitpunkten, Verumgruppe n = 20, Placebogruppe n = 18, Vorzeichentest ($p \leq 0,05$)

globale Schmerzintensität– Vorzeichentest ($p \leq 0,05$)						
	0/5	0/I	0/III	5/I	5/III	I/III
Verum	0,155	0,047	0,064	0,419	0,234	0,518
Placebo	0,329	0,841	0,06	0,648	0,704	0,298

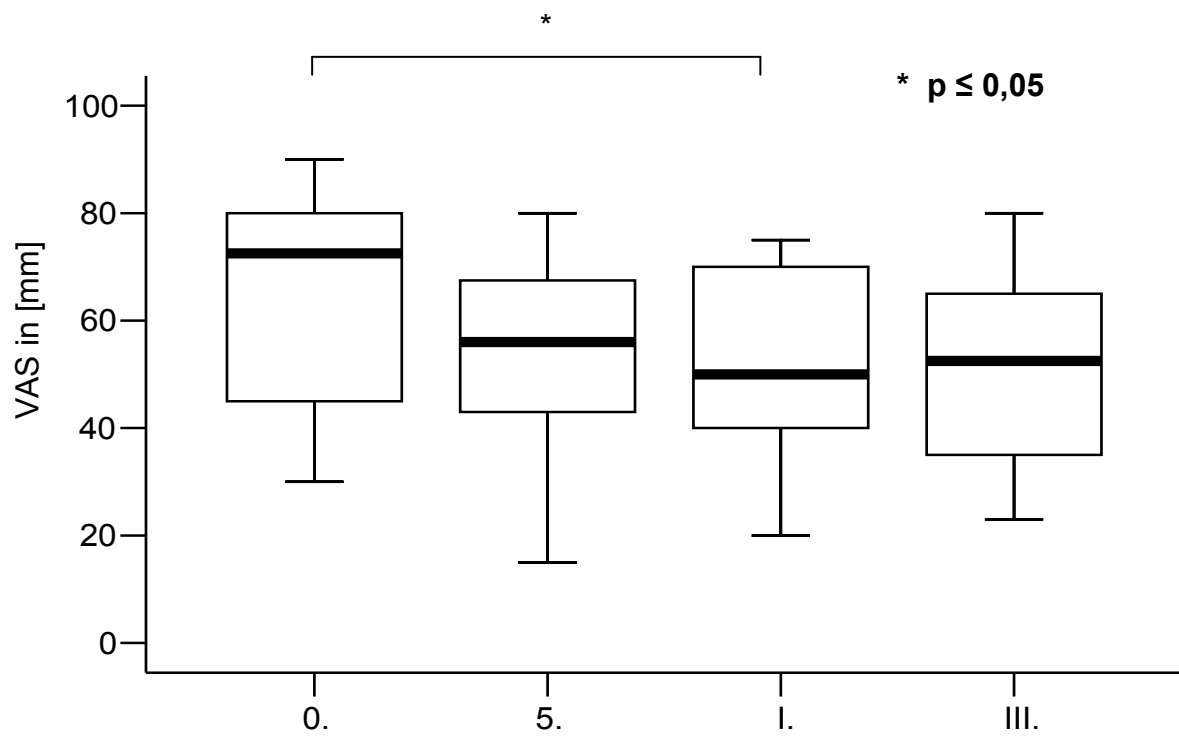


Abb.12: Einschätzung der globalen Schmerzintensität (VAS) zu den jeweiligen Messzeitpunkten, Verumgruppe n=20, Serienverlauf, follow up, $p \leq 0,05$, M, 1.Q, 3. Q., min., max.

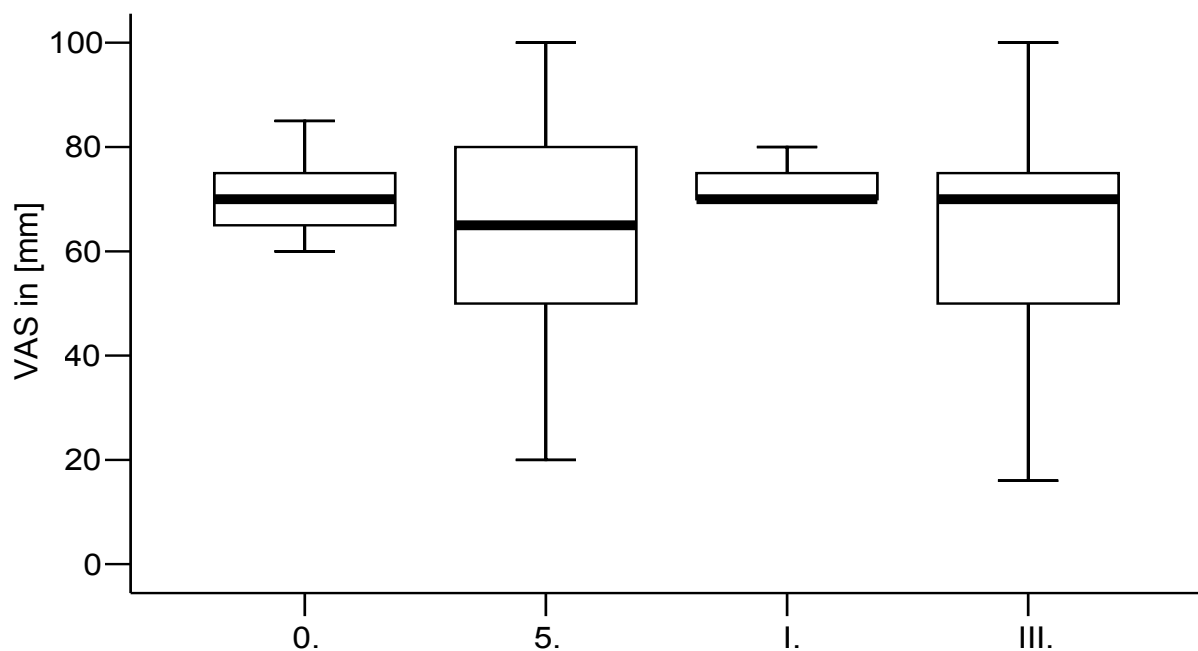


Abb. 13: Einschätzung der globalen Schmerzintensität (VAS) zu den jeweiligen Messzeitpunkten, Placebogruppe n=18, Serienverlauf, follow up, M., 1.Q., 3.Q., min, max..

4.1.2.1.3. Druckalgometrie – Tender points (TP)

Ausgewertet wurde nach positiven und negativen Tender points ($n = 24$), wobei der Schwellenwert (cut-off) bei 2 kp/cm^2 festgelegt wurde. Dazu wurden für die einzelnen Gruppen zum jeweiligen Messzeitpunkt die Absolutwerte mittels Druckalgometer bestimmt.

In der Verumgruppe wurden zum Zeitpunkt (0) 15 positive TP gemessen. Zum Zeitpunkt (5) waren es 11. Dies entspricht einer Reduzierung der positiven TP um 17%. Im follow up zum Messzeitpunkt (I) und (III) wurden jeweils 14 positive TP ermittelt, was einer Verbesserung um 4% entspricht.

In der Placebogruppe wurden zum Zeitpunkt (0) 14 positive TP festgestellt. Zum Zeitpunkt (5) waren es 12. Dies entspricht einer Verbesserung um 8%. Im follow up (I) waren es 15 positive Punkte, was einer Verschlechterung um 4% entspricht. Zum Zeitpunkt (III) waren es 19 positive TP. Dies bedeutet eine Verschlechterung bezogen auf den Ausgangswert um 21%.

Ein relevanter Unterschied bestand zu keinem Zeitpunkt in beiden Interventionsgruppen.

Die Dynamik ist in Abbildung 14 und in Tabelle 17 ersichtlich.

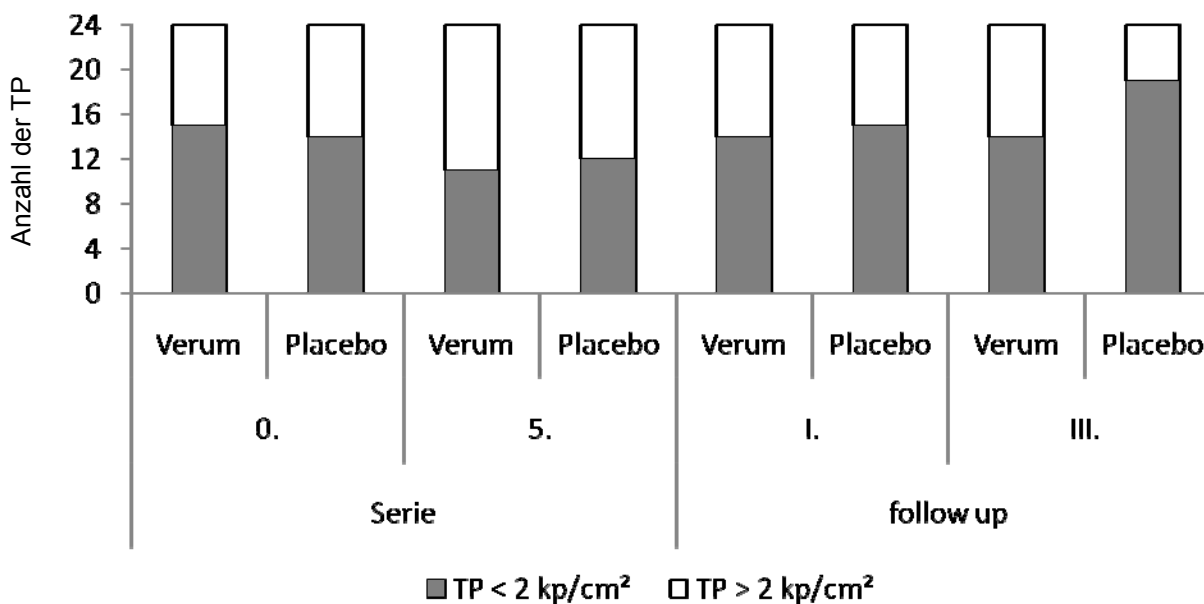


Abb.14: Druckschmerzschwelle (PPT) - Ermittlung an 24 Druckpunkten (Tender – Points [TP]), differenziert nach positiven TP ($< 2 \text{ kp/cm}^2$) und negativen TP ($> 2 \text{ kp/cm}^2$).

Tab. 17: Druckschmerzschwelle, (PPT) - Ermittlung an 24 Druckpunkten (Tender- Points [TP]),
Verumgruppe n = 24, Placebogruppe n = 18, Serienverlauf, follow up.

	Verumgruppe				Placebogruppe			
	Serie		follow up		Serie		follow up	
	0.	5.	I.	III.	0.	5.	I.	III.
TP < 2 kp/cm ²	15	11	14	14	14	12	15	19

4.1.2.1.4. FMS spezifische Allgemeinsymptome

Ausgewertet wurde nach der Anzahl der Patienten, welche die untersuchten Symptome aufwiesen bzw. subjektiv als vorhanden / nicht vorhanden einschätzten, getrennt für beiden Gruppen. Zunächst wurde der allgemeine Symptomenkomplex vor der Intervention und im Serienverlauf sowie im im follow up ausgewertet. Im Speziellen wurden fibromyalgiespezifische Symptome wie gastrointestinale Störungen (Reizdarm), Schlafstörung, vegetative Dysregulationen, Psychoaffektion und Symptome am Bewegungssystem erfragt. Dabei wurden die Mittelwerte der jeweiligen Gruppe im prozentualen Anteil der Beschwerden ermittelt und miteinander verglichen.

In der Verumgruppe wurden zum Zeitpunkt (0) 64% des Gesamtsymptomkomplex ermittelt. Nach der Serie (5) waren noch 50 % der spezifischen Symptome vorhanden. Dies entspricht einer Reduktion um 14%. Im follow up (I) waren noch 50% vorhanden. Nach drei Monaten (III) wurden 43% angegeben. Somit ergibt sich eine Reduktion des Gesamtsymptomenkomplexes um 21 %.

In der Placebogruppe wurden zum Zeitpunkt (0) 66% der vorhandenen Symptome registriert. Nach der Serie waren es ebenfalls 66%. Somit ergibt sich keine Veränderung. Im follow up zum Zeitpunkt (I) wurden 61% ermittelt. Zum Zeitpunkt (III) waren es 65%.

In der Verumgruppe wurde für alle Zeitpunkte ein Signifikanzniveau von $p \leq 0,05$ erreicht. In der Placebogruppe waren keine relevanten Unterschiede gesichert worden. Die Dynamik der Werte ist in Abbildung 15 und Tabelle 18 zu sehen.

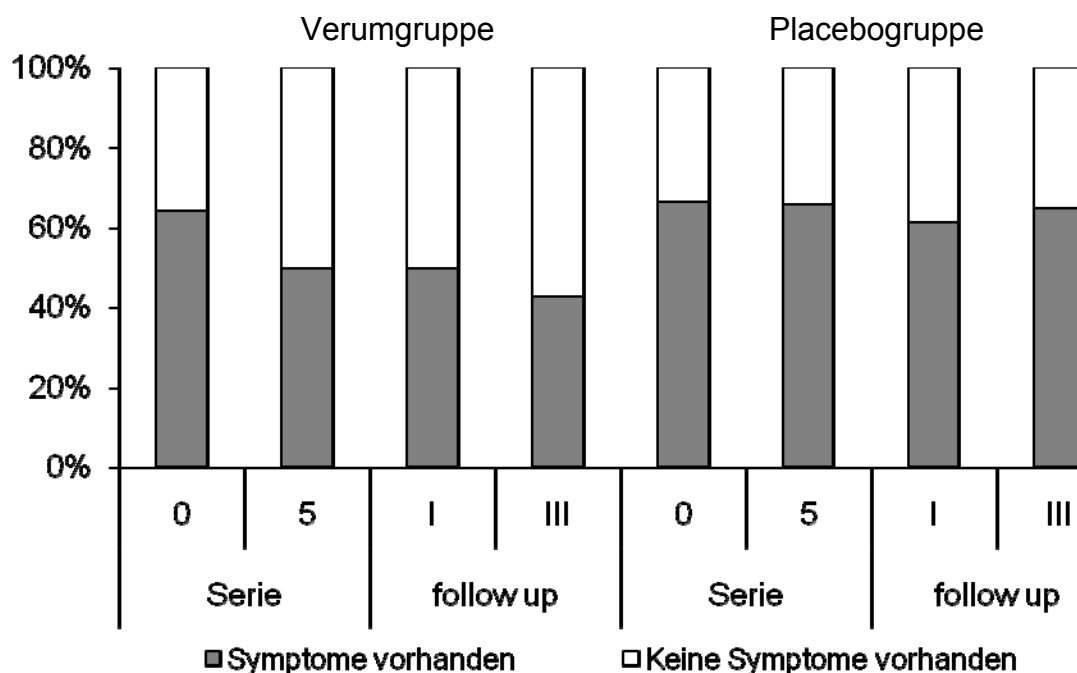


Abb. 15: Übersicht zum Gesamtsymptomkomplex (FMS typische Symptome, prozentuale Verteilung), Verumgruppe n = 20, Placebogruppe n = 18.

Tab.18: Prozentuale Verteilung FMS typischer Symptome, Verumgruppe n = 20 , Placebogruppe n = 18.

	Verum n = 20				Placebo n = 18			
	Serie		follow up		Serie		follow up	
	0	5	I	III	0	5	I	III
Symptome	64%	50%	50%	43%	66%	66%	61%	65%

Der Gesamtsymptomkomplex gliedert sich in einzelne Items. Die Patienten konnten zwischen Ja und Nein bzw. vorhanden und nicht vorhanden zu den jeweiligen Einzelfragen auswählen. In den Abbildungen 16, 16a, 17 und 17a sind die prozentualen Anteile für die jeweiligen Gruppen aufgezeigt.

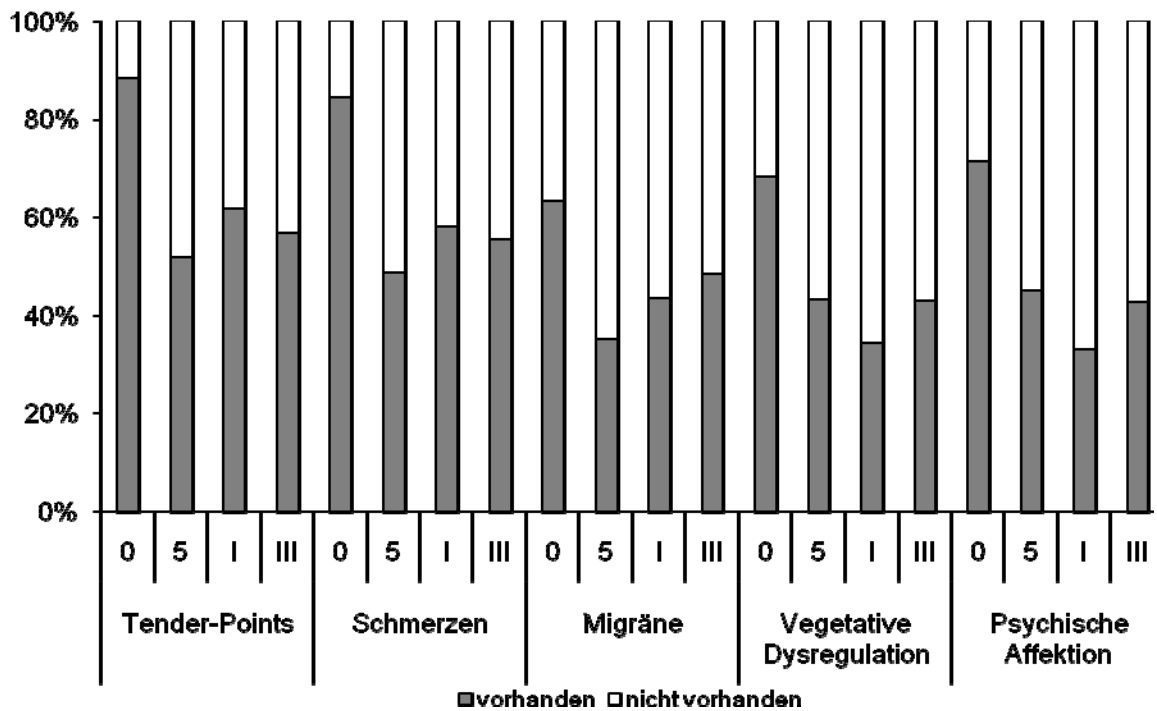


Abb.16: FMS- typische Symptome, Verumgruppe n = 20, prozentuale Verteilung zu den Messzeitpunkten

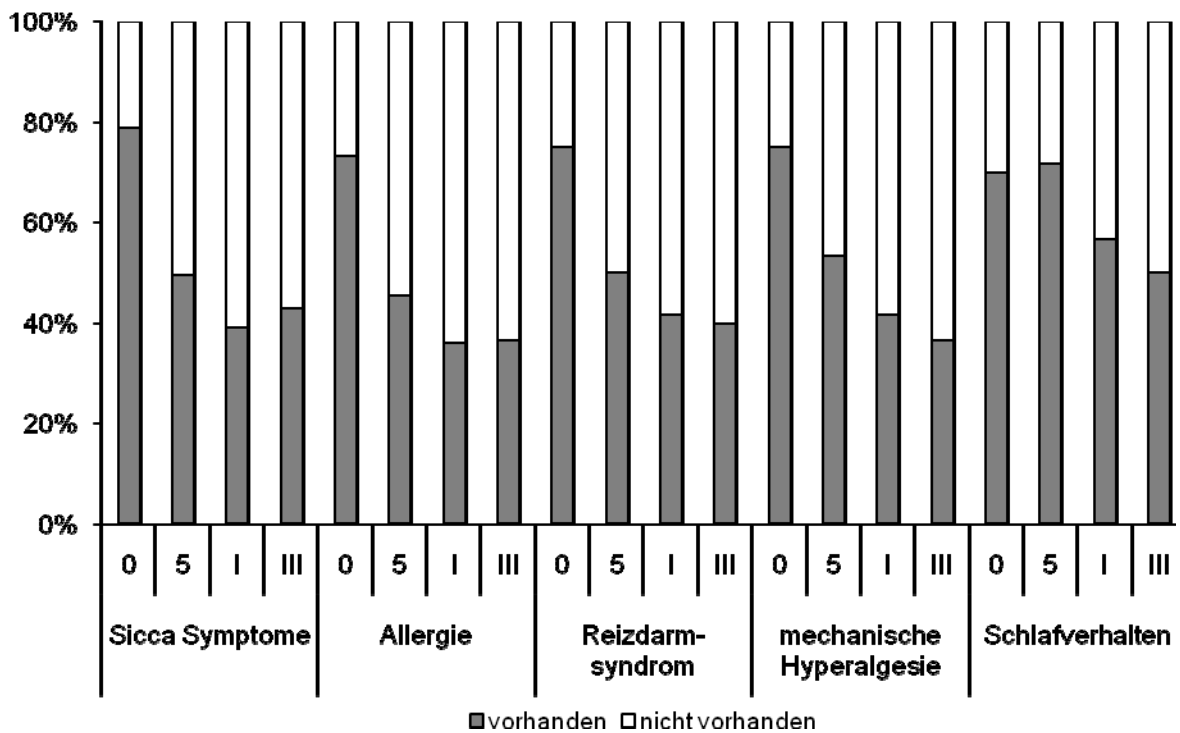


Abb.16a: FMS- typische Symptome, Verumgruppe n = 20, prozentuale Verteilung zu den Messzeitpunkten

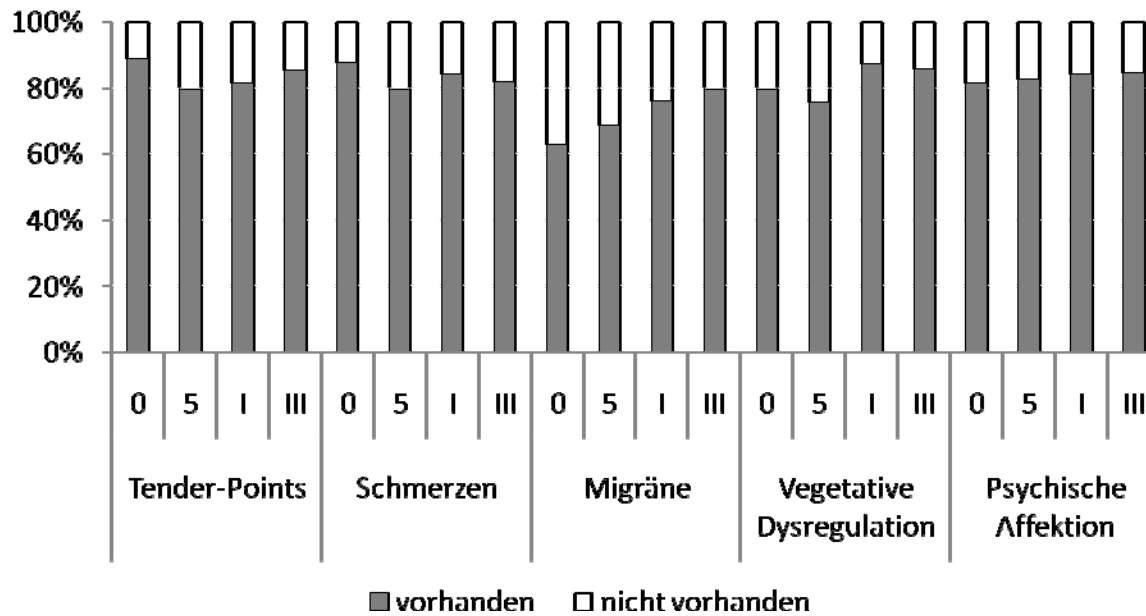


Abb.17 : FMS- typische Symptome, Placebogruppe n = 18, prozentuale Verteilung zu den Messzeitpunkten

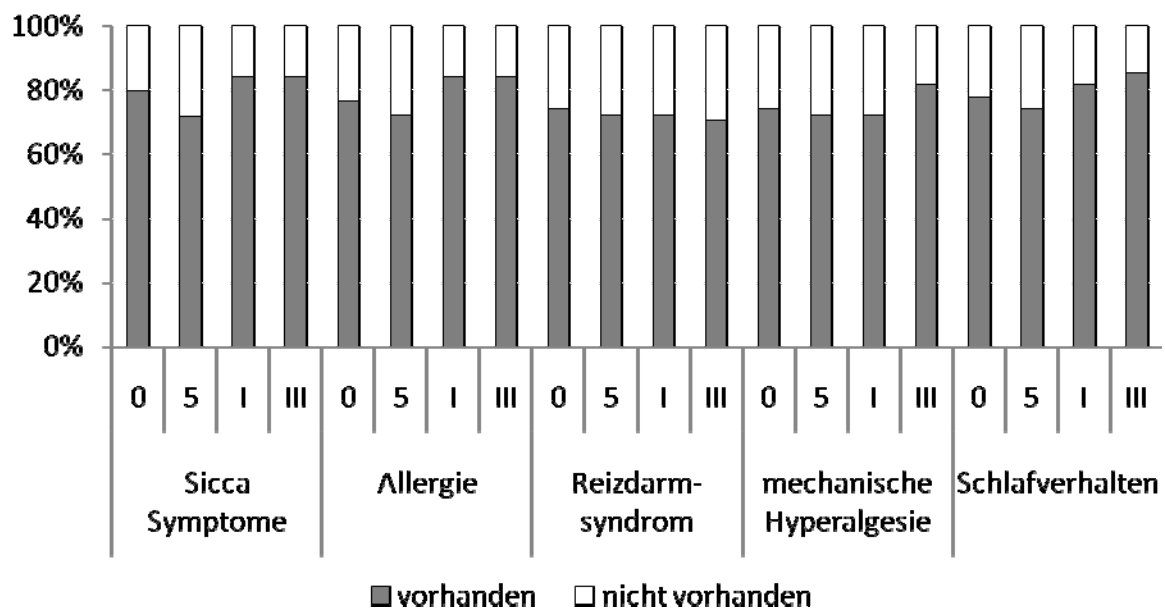


Abb. 17a: FMS- typische Symptome, Placebogruppe n = 18, prozentuale Verteilung zu den Messzeitpunkten

4.1.2.1.4.1. positive tender point (t.p.)

Objektive Messungen wurden nicht durchgeführt, mittels Palpation (Daumendruck) wurde das Vorhandensein oder Nicht- vorhanden sein erfragt. Dies entspricht der klinischen Diagnosepraxis (Grimme A. 2000).

In der Verumgruppe wurden zum Zeitpunkt (0) 88% positive TP angegeben, nach der Serie (5) waren es 52%. Dies entspricht einer Reduzierung von 36%. Im follow up (I) waren es 62%. Bezogen auf den Ausgangswert entspricht dies einer Verminderung an vorhandenen positiven TP um 26% aber ein Anstieg und somit eine Verschlechterung um 10% innerhalb von vier Wochen nach Serienende. Zum Zeitpunkt (III) waren es 57%. Dies entspricht einer Reduktion von 31% bezüglich des Zeitpunktes (0), jedoch eine Reduktion von 5% innerhalb von acht Wochen nach Serienende.

In der Placebogruppe wurden anfänglich (0) 89% positiver TP ermittelt. Zum Zeitpunkt (5) waren es 80%. Dies entspricht einer Reduzierung um 9%. Im follow up wurden noch 81% positive TP angegeben. Zum Ausgangswert wurde eine Reduzierung um 8% ermittelt, aber ein Anstieg um 1% innerhalb von vier Wochen nach Serienende. Zum Zeitpunkt (III) wurden 85% positive TP angegeben. Dies entspricht einer 4% -igen Reduktion an positiven TP, aber ein weiterer Anstieg um 4% innerhalb von acht Wochen nach Serienende.

Die Dynamik der subjektiv empfundenen TP ist in Abbildung 18 ersichtlich.

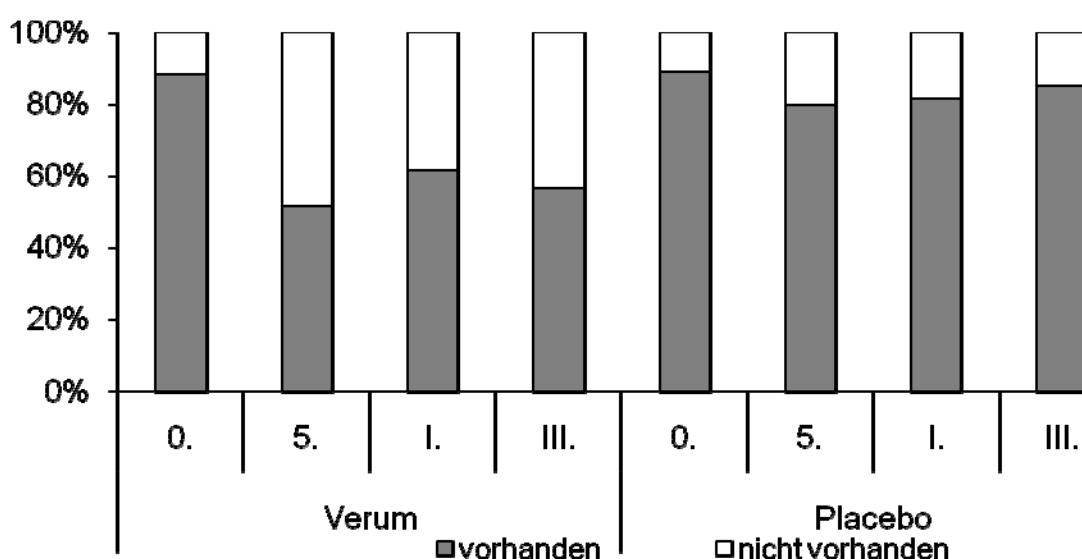


Abb.18: subjektive Einschätzung subjektiv vorhandener Tender points, Verumgruppe n = 20 und Placebogruppe n = 18 im Serienverlauf und im follow up, prozentuale Verteilung.

4.1.2.1.4.2. Schmerzen

Bei diesem Item wurden die subjektiv empfundenen Schmerzen erfragt.

In der Verumgruppe wurden zum Zeitpunkt (0) 89% der Schmerzen mit „vorhanden“ beantwortet. Zum Zeitpunkt (5) waren es 50%. Dies entspricht einer Reduzierung um 39%. Im follow up (I) wurden noch 61% beschrieben. Es wurde eine Reduktion von 28% bezogen auf den Zeitpunkt (0) festgestellt. Zum Zeitpunkt (III) waren es 56%. Diese entspricht einer Reduzierung von 33% bezogen zum Zeitpunkt (0) und eine weitere Reduzierung um 5% innerhalb von acht Wochen nach Serienende.

In der Placebogruppe wurden zum Anfang (0) 94% „vorhandene“ Schmerzen angegeben. Zum Zeitpunkt (5) waren es noch 80%. Dies entspricht einer Reduzierung von 14% während der Serie. Im follow up (I) wurde ein Wert von 82% angegeben. Zum Messzeitpunkt (III) waren noch 81% der Schmerzen vorhanden. Zum Ausgangswert (0) wurde eine Reduktion von 13% ermittelt.

In Abbildung 19 ist die Dynamik dargestellt.

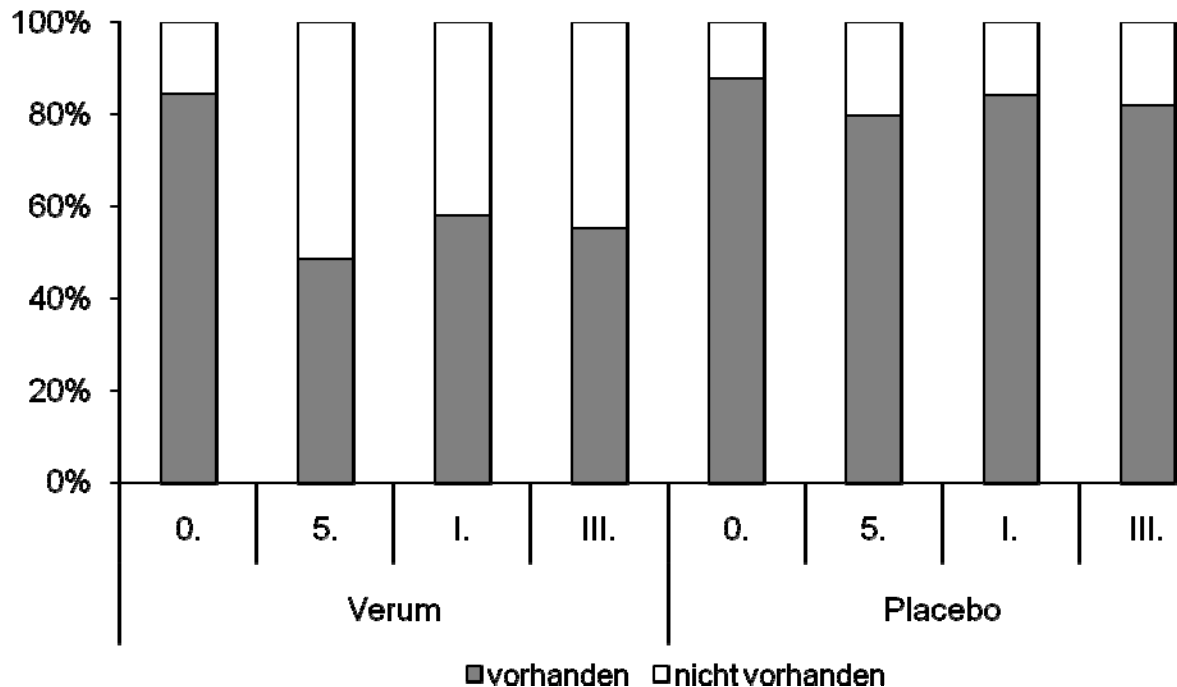


Abb.19: subjektive Einschätzung der Schmerzen - Verumgruppe n = 20 und Placebogruppe n = 18, Serienverlauf, follow up, prozentuale Verteilung.

4.1.2.1.4.3. Vegetative Dysregulation

Das Item vegetative Dysregulationen beinhaltet autonome Reaktionen der Haut, des Bindegewebes und der Vasomotorik: Dermographismus, Schweiß, bindegewebige Wassereinlagerungen, Schwindel, Palpitationen und die Raynaud- Symptomatik. Es wurden anfänglich folgende Werte beider Gruppen angegeben (Verumgruppe: 75%, Placebogruppe: 80%). Ein signifikanter Unterschied lag nicht vor und somit sind die Werte miteinander vergleichbar.

In der Verumgruppe konnte zum Zeitpunkt (5) ein Wert von 47% festgestellt werden. Dieses entspricht einer Reduzierung von vegetativen Dysregulationen um 30% während der Serie. Im follow up (I) wurde ein Wert von 36% registriert. Dies entspricht einer Reduktion von 41% bezogen auf den Ausgangswert (0), und eine weitere Abnahme um 5% innerhalb von vier Wochen. Zum Zeitpunkt (III) wurde ein Wert von 43 % eruiert.

In der Placebogruppe waren zum Zeitpunkt (5) ein Wert von 76% beschrieben worden. Im follow up zum Messzeitpunkt (I) wurden 88% beschrieben. Dies entspricht einer Verschlechterung um 10% bezüglich des Zeitpunktes (0). Zum Zeitpunkt (III) waren es noch 86%. Somit liegt bezogen auf den Ausgangswert (0) eine Verschlechterung von 8% vor.

Die Dynamik der Werte ist in Abbildung 20 ersichtlich.

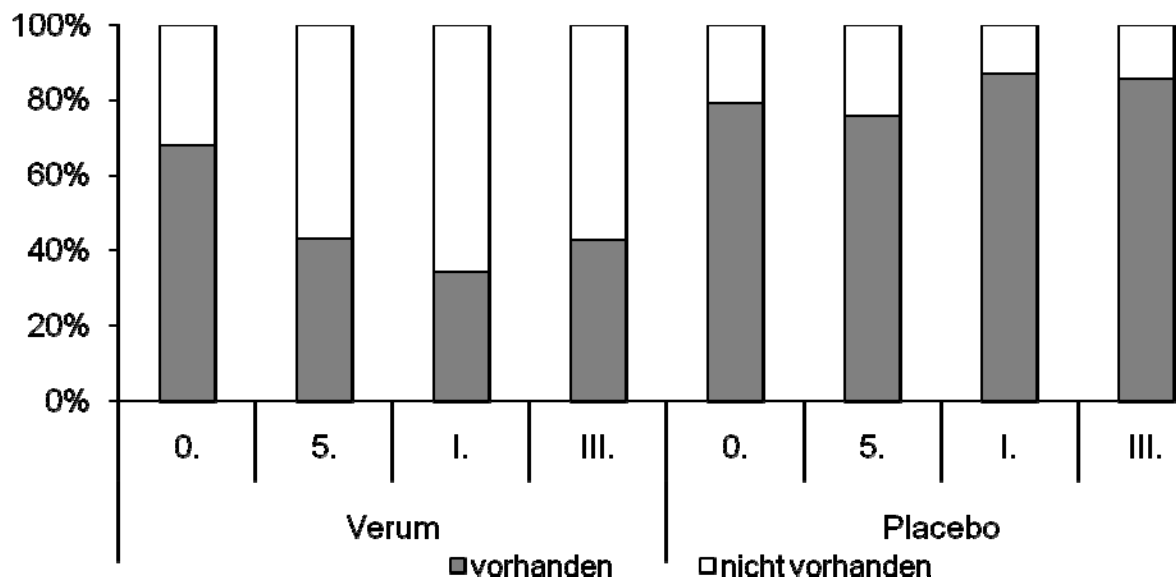


Abb. 20: subjektive Einschätzung, Vegetative Dysregulation – Verumgruppe n = 20 und Placebogruppe n = 18, Serienvorlauf follow up, prozentuale Verteilung.

4.1.2.1.4.4. psychische Affektionen

Es wurden die Symptome Depressivität (Depression) und Angst zu den Messzeitpunkten erfragt.

Anfänglich liegen die Werte bei der Verumgruppe bei 75 % und bei der Placebogruppe bei 80%, jedoch ohne signifikanten Unterschied. Somit sind die Werte miteinander vergleichbar.

In der Verumgruppe zeigte sich zum Messzeitpunkt (5) ein prozentualer Wert von 47%. Somit wurde während der Serie eine Verminderung um 33% erzielt. Im follow up (I) konnte sogar ein Wert von 33% angegeben werden. Diese entspricht einer Reduktion von 47% bezogen auf den Ausgangswert (0). Zum Zeitpunkt (III) waren es lediglich noch 45%. Dies entspricht bezogen auf den Zeitpunkt (0) immerhin einer Reduzierung von 35%.

In der Placebogruppe schwankten die Werte um den Ausgangswert (80%). In Abb. 21 ist diese Dynamik für beide Gruppen dargestellt.

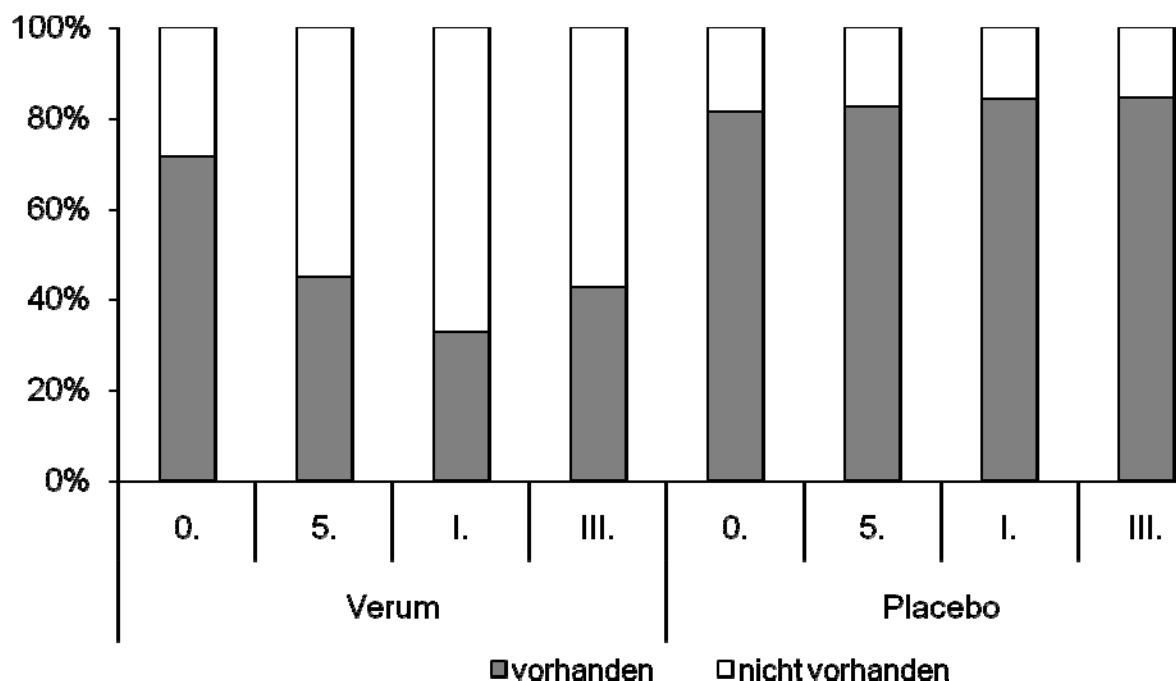


Abb. 21: subjektive Einschätzung, Psychische Affektionen – Verumgruppe n = 20, Placebogruppe n = 18, Serienvorlauf, follow up prozentuale Verteilung.

4.1.2.1.4.5. mechanische Hyperalgesie

Beim Item mechanische Hyperalgesie bzw. Palpationsschmerzhaftigkeit (fragliche Allodynie) verhält es sich ähnlich wie bei allen anderen Items. Anfänglich ist auch hier kein signifikanter Unterschied beider Gruppen festzustellen (Verumgruppe: 76%, Placebogruppe: 75%). Die Werte sind somit miteinander vergleichbar.

In der Verumgruppe wurde zum Zeitpunkt (5) ebenfalls ein Wert von 55% festgestellt. Dies entspricht einer Verbesserung von 21%. Im follow up (I) zeigt sich folgendes Bild: Zum Zeitpunkt (I) wurde eine Wert von 42% und zum Zeitpunkt (III) ein Wert von 39% angegeben. Dies entspricht einer Reduktion von 37% bezogen auf den Zeitpunkt (0).

In der Placebogruppe finden sich nahezu gleiche Werte zu den Messzeitpunkten (0, 5, I: 75%, 76%, 76%) mit Ausnahme des Zeitpunktes (III), der mit 80 % angegeben wird. Die Dynamik beider Gruppen ist in Abb. 22 nachvollziehbar.

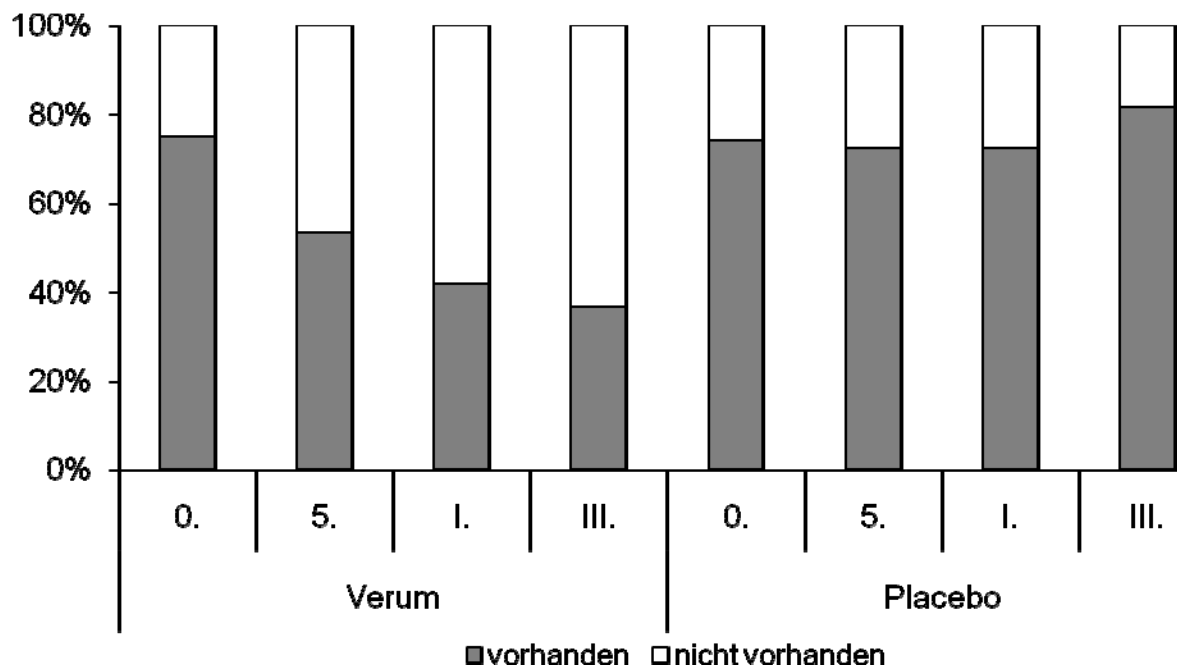


Abb. 22: subjektive Einschätzung, mechanische Hyperalgesie – Verumgruppe n = 20, Placebogruppe n = 18, Serienverlauf, follow up, prozentuale Verteilung.

4.1.2.1.4.6. Schlafverhalten

Beim Item Schlafverhalten wurden die Ein- und Durchschlafstörungen erfragt. Beide Gruppen zeigen anfänglich (0) nahezu gleiche Ausgangswerte ohne signifikanten Unterschied. (Verumgruppe: 70%, Placebogruppe: 79%)

In der Verumgruppe wurde zum Zeitpunkt (5) ein Wert von 72% ermittelt, was einer Verschlechterung um 2% während der Serie entspricht. Im follow up (I) waren 57% der Symptome noch vorhanden. Eine Reduzierung von 13% bezogen auf den Ausgangswert (0) wurde erreicht. Zum Messzeitpunkt (III) wurden 50% angegeben, was einer Verminderung um 20% ebenfalls bezogen auf den Ausgangswert entspricht.

In der Placebogruppe wurden zum Messzeitpunkt (5) 75% der vorhandenen Symptome angegeben. 5% Reduzierung wurde während der Serie erreicht, im follow up (I) stieg der Wert auf 85% an, und somit liegt eine Verschlechterung von 5% bezogen auf den Zeitpunkt (0) vor. Zum Zeitpunkt (III) wurde ein Wert von 89% ermittelt. Dies entspricht einer Verschlechterung um 9% bezogen auf den Ausgangswert (0). Die Dynamik ist in Abbildung 23 nachvollziehbar.

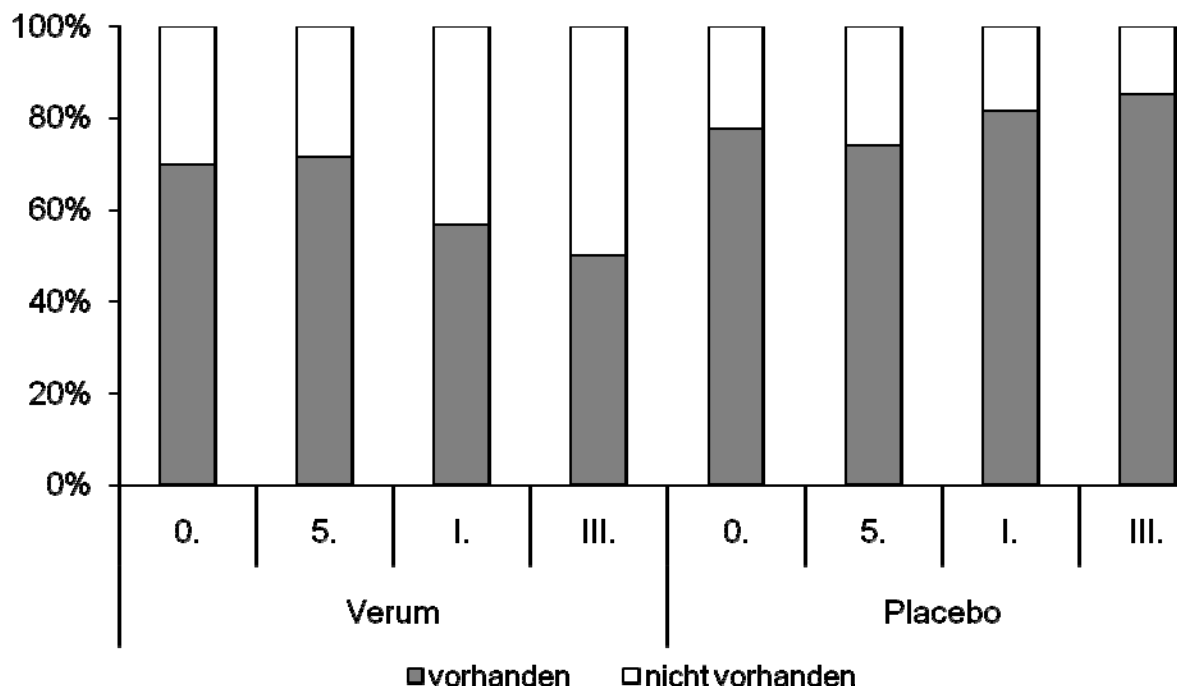


Abb. 23: subjektive Einschätzung, Schlafverhalten – Verumgruppe n = 20 und Placebogruppe n = 18, Serienverlauf, follow up, prozentuale Verteilung.

4.1.2.1.4.7. Migräneintensität, -häufigkeit

Beim Item Migräne wurde die Patienten erfasst, die tatsächlich eine klassische Migräne per definitionem aufwiesen, wobei nicht zwischen Migräne mit bzw. ohne Aura differenziert wurde. In der Verumgruppe gaben anfänglich (0) 63% und in der Placebogruppe 67% an Migräne zu leiden an. Ein relevanter Unterschied zwischen beiden Gruppen liegt nicht vor, so dass von vergleichbaren Werten ausgegangen werden kann. Zum Zeitpunkt (5) war in der Verumgruppe ein Wert von 35% bezüglich Vorhandensein einer positiven Migränesymptomatik (Attacken) angegeben worden. Dies entspricht einer Reduktion der Migränesymptomatik um 28% während der Serie. Im follow up (I) waren es 43%, was einer Reduzierung bezogen auf den Zeitpunkt (0) um 20% aber ein Anstieg um 8% zum Zeitpunkt (5) entspricht. Zum Zeitpunkt (III) waren es noch 48% die eine Migränesymptomatik aufwiesen. Dies entspricht einem Benefit von 15% zum Zeitpunkt (0) aber auch ein Anstieg um 5% zum Zeitpunkt (I).

In der Placebogruppe findet sich eine Zunahme der Beschwerdesymptomatik. Zum Messzeitpunkt (5) wurden 70% ermittelt, die eine Migräne aufwiesen. Dies bedeutet ein Anstieg der Symptomatik um 3% während der Serie, im follow up (I) wurden bereits 75% festgestellt. Zum Zeitpunkt (III) waren es dann 79%. Nochmallig ein Anstieg um 4% innerhalb von acht Wochen. Bezogen auf den Ausgangswert (0) entspricht dies einem Anstieg um 12%.

Die Abbildung 24 veranschaulicht diese Dynamik.

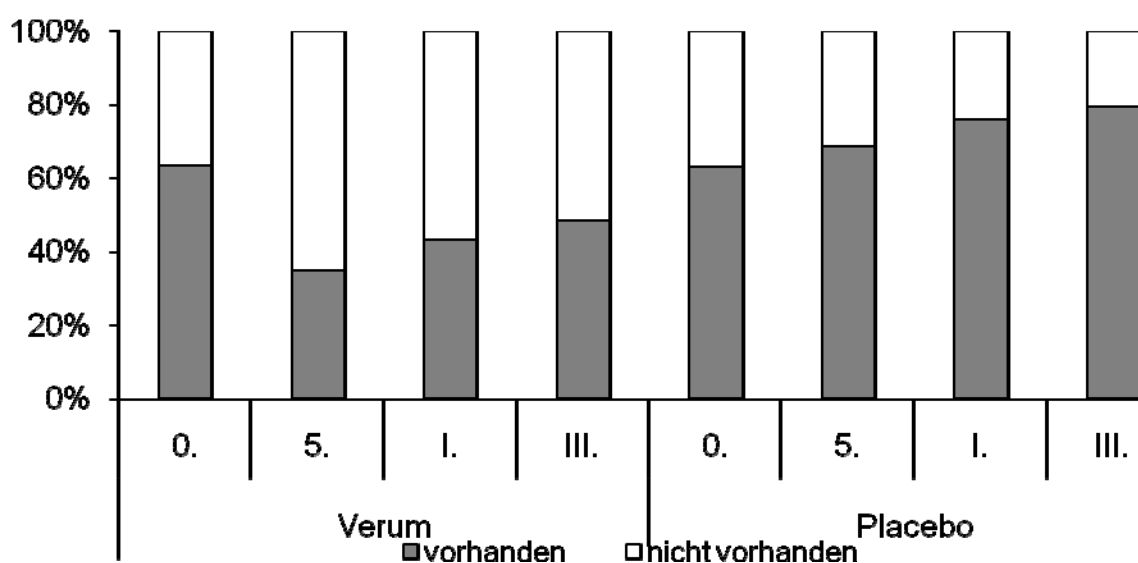


Abb. 24: subjektive angegeben, ob Migränesymptomatik vorhanden oder nicht vorhanden, Verumgruppe n = 20 und Placebogruppe n = 18, Serienverlauf, follow up.

4.1.2.1.4.8. Reizdarmsyndrom

Ein besonderes charakterisierendes Item für das FMS ist das Reizdarmsyndrom (entsprechend den ROM- Kriterien). In der Verumgruppe wurde zum Messzeitpunkt (0) für beide Gruppen ein nahezu gleicher Wert mit 78% ermittelt. Relevante Unterschiede bestehen nicht, sodass die Werte miteinander vergleichbar sind. Zum Zeitpunkt (5) in der Verumgruppe wurde ein Wert von 50% angegeben. Dies entspricht einer Reduktion dieser Symptomatik um 28% während der Serie. Im follow up (I) wurde ein Wert von 40% ermittelt, was einer Reduzierung von 38% bezogen auf den Ausgangswert (0) entspricht. Zum Zeitpunkt (III) wurde ein Wert von 39% angegeben.

In der Placebogruppe wurde zum Zeitpunkt (5) ein Wert von 76% registriert. Im follow up wurde zum Zeitpunkt (I) ein Wert von 75% registriert. Zum Zeitpunkt (III) wurde ein Wert von 74% ermittelt.

In Abbildung 25 ist die Dynamik graphisch dargestellt.

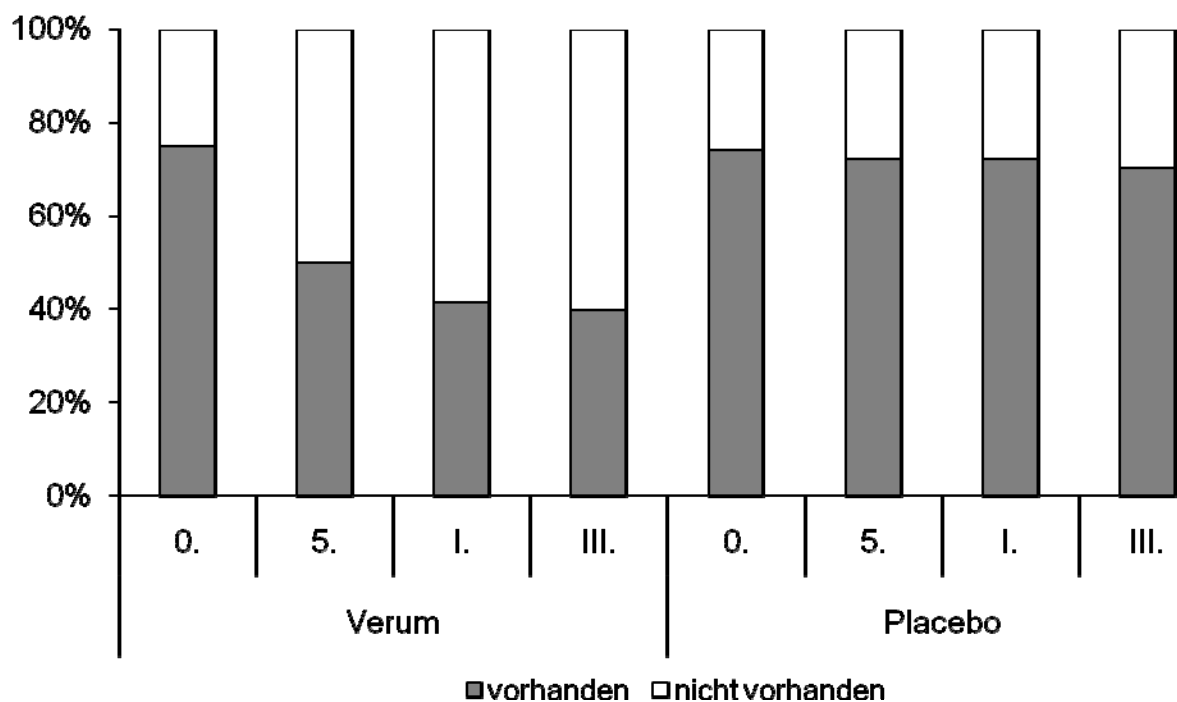


Abb. 25: subjektive Einschätzung, Reizdarmsyndrom (ROM- Kriterien) – Verumgruppe n =20 , Placebogruppe n =18, Serienverlauf, follow up.

4.1.2.1.4.9. Allergie

Beim Item Allergie wurden die typischen Symptome wie asthmoide Zustände, Nahrungsmittel- und Arzneimittelallergie und Rhinitis ermittelt. Im Ergebnis dessen konnten für beide Gruppen nahezu gleiche Ausgangswerte (Verumgruppe: 78%, Placebogruppe: 79%) eruiert werden, die keine Signifikanz aufweisen. Somit sind die Ergebnisse miteinander vergleichbar.

In der Verumgruppe konnte zum Zeitpunkt (5) ein Wert von 50 % festgestellt werden. Es wurde eine Reduzierung von 28% während der Serie erreicht. Im follow up zum Zeitpunkt (I) wurde ein Wert von 38% angegeben. Bezogen auf den Ausgangswert (0) entspricht dies einer Reduktion von 40%. Zum Befragungszeitpunkt (III) wurden 39% angegeben, was einer Reduktion bezogen zum Zeitpunkt (0) von 39% entspricht.

In der Placebogruppe wurde ein Wert zum Zeitpunkt (5) von 67% ermittelt, sodass in der Serie eine 12%- ige Reduktion erzielt wurde. Im follow up (I) stieg der Wert auf 90% an, was einem Anstieg um 11% entspricht. Innerhalb von vier Wochen nach Serienende wurde eine Anstieg um 23% ermittelt. Zum Zeitpunkt (III) wurde eine Wert von 89% registriert. Bezogen auf den Ausgangswert (0) entspricht dies einem Anstieg von 10%. In Abbildung 26 kann dies nachvollzogen werden.

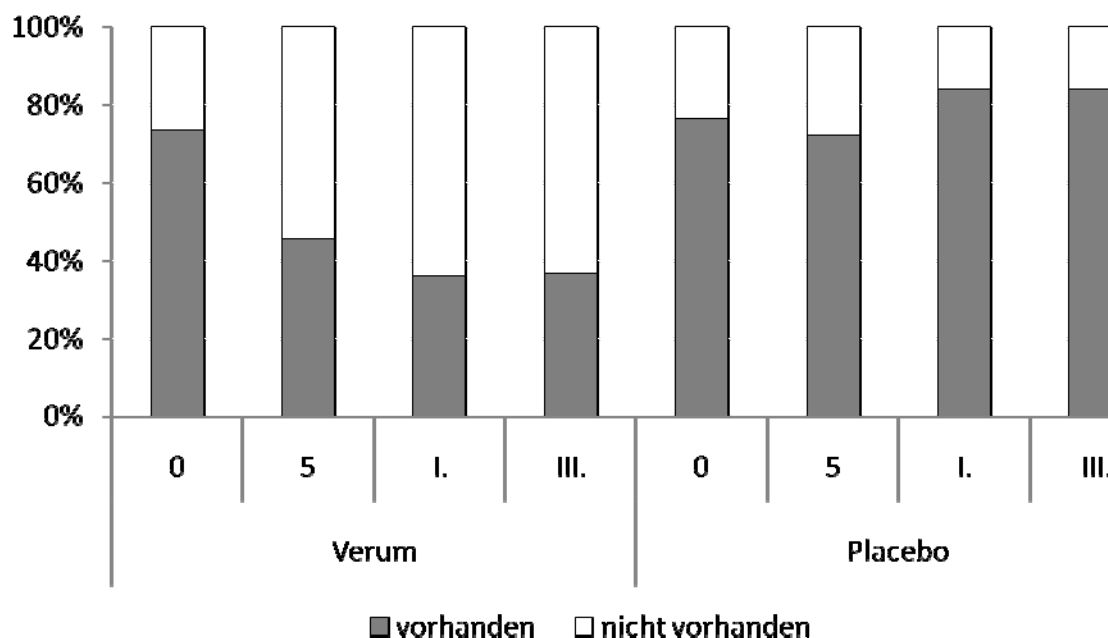


Abb.26: subjektive Einschätzung, ob Allergien vorhanden/ nicht vorhanden, Verumgruppe n =20 und Placebogruppe n = 18, Serienverlauf, follow up, prozentuale Verteilung.

4.1.2.1.4.10. Sicca- Symptom

Das Sicca- Symptom wurde wiederum durch subjektive Einschätzung erfragt. Dabei konnten in beiden Gruppen ebenfalls nahezu gleiche Ausgangsbedingungen (Verumgruppe: 79%, Placebogruppe: 80%) registriert werden. Ein signifikanter Unterschied ist nicht gesichert worden. Somit sind die Werte miteinander vergleichbar.

Zum Messzeitpunkt (5) konnte ein Wert bei 50% ermittelt werden. Dies entspricht einer Reduzierung innerhalb der Serie um 29%. Im follow up zum Zeitpunkt (I) wurde ein Wert bei 40% angegeben. Dies entspricht, bezogen auf den Ausgangswert, einer Abnahme um 39% und somit eine Reduzierung von 11% innerhalb von vier Wochen nach Serienende. Zum Zeitpunkt (III) wurde ein Wert von 46 % festgestellt. Dies entspricht, bezogen auf den Zeitpunkt (0), einer Verbesserung von 33% aber eine Zunahme um 13% innerhalb von acht Wochen nach Serienende.

In der Placebogruppe wurde zum Zeitpunkt (5) ein Wert von 67% eruiert. Somit konnte eine Reduzierung um 13% erreicht werden. Im follow up (I) wurde ein Wert von 89% angegeben. Dies entspricht einer Zunahme um 9 % bezüglich des Ausgangswertes (0) und eine Zunahme um 22% innerhalb der ersten vier Wochen nach Serienende. Zum Zeitpunkt (III) wurde ein Wert von 88% ermittelt. Dies entspricht einer Zunahme bezogen zum Ausgangswert von 8% und eine Abnahme um 1% innerhalb von acht Wochen nach Serieneende. In Abbildung 27 ist die Dynamik der Werte zusehen.

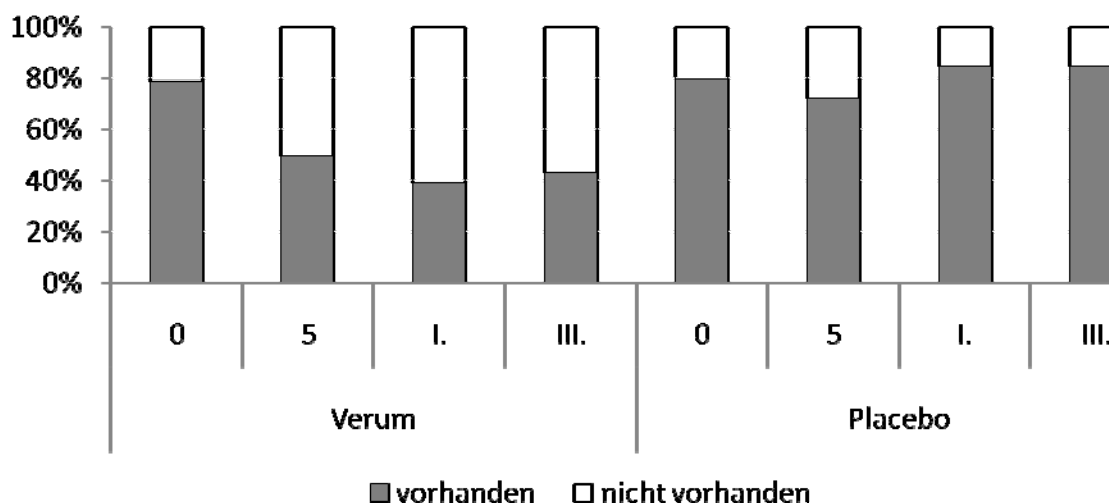


Abb. 27: subjektiv erfragtes Sicca - Symptom - Verumgruppe n = 20 und Placebogruppe n = 18, Serienverlauf und im follow up, prozentuale Verteilung.

4.2. Objektive Parameter

4.2.1. Bestimmung von Interleukinen im Plasma und Serum

Auch hinsichtlich der in der Literatur für Patienten mit FMS gemessenen Zytokinen („Schmerzstoffe“) wurden, bei einer kleinen Anzahl von Patienten, zusätzliche relevante Blutparameter aus dem Plasma und dem Serum bestimmt. Zunächst wurde eine Baseline ermittelt, die vier Wochen vor Therapiebeginn bestimmt worden. Zu den bisher üblichen Zeitpunkten wurden auch diese Parameter bestimmt und untersucht. Die Mittelwerte (MV) und der Standardfehler (SE) wurden zu den jeweiligen Bestimmungszeitpunkten ermittelt und miteinander verglichen.

4.2.1.1. IL 8 im Serum

Bezüglich des proinflammatorischen Zytokins Interleukin 8 wurde in der Baseline einen Wert von 27,9 pg/ml gemessen. Zum Zeitpunkt (0) war in der Verumgruppe ein Wert von 12 pg/ml vorhanden. Zum Zeitpunkt (5) stieg dieser Wert auf 37,2 pg/ml an. Im follow up waren zu den Zeitpunkten (I) und (III) kein Interleukin 8 mehr nachweisbar. In der Placebogruppe waren Werte zwischen 4,8 und 7,1 pg/ml festgestellt worden. hinsichtlich eventueller Signifikanzen waren diese in beiden Gruppen nicht vorhanden (eventuell fragliche methodische Fehler).

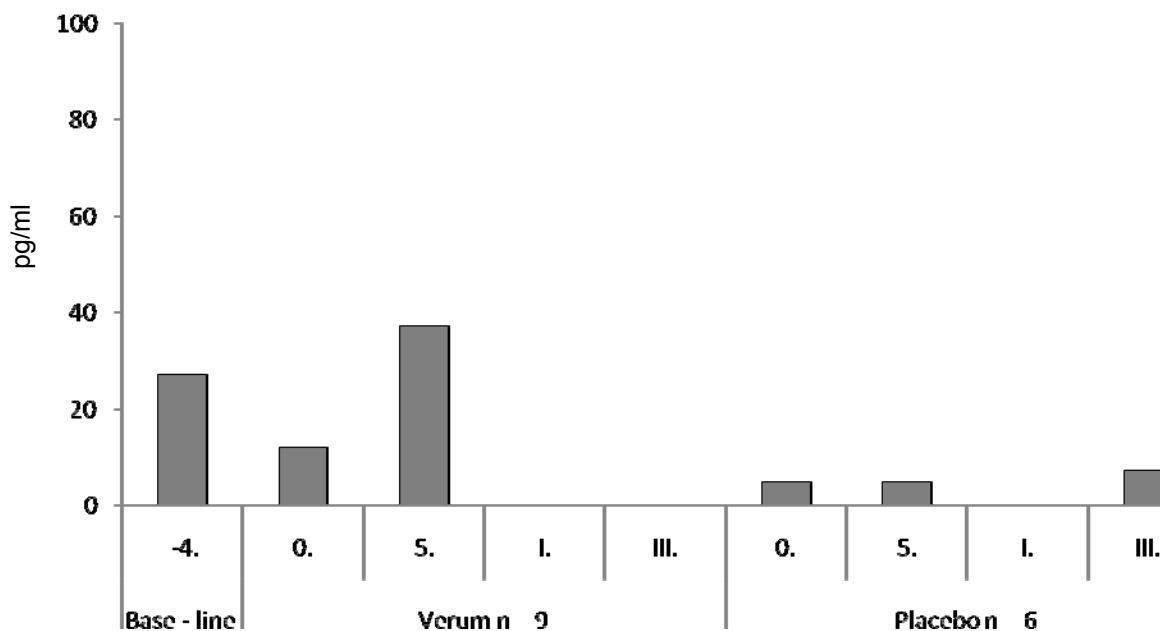


Abb.28: proinflammatorisches Zytokin IL 8 gemessen im Serum, Verumgruppe n = 9, Placebogruppe n = 6, Serienverlauf, follow up, MV, SE.

Tab. 19: IL 8 im Serum, Verumgruppe n = 9, Placebogruppe n =6, Baseline, Serienverlauf, follow up, MV (pg/ml), SE

	Base-Line	0	5	I	III
Verum n = 9	27,1	12	37,2	0	0
Placebo n = 6		4,8	4,8	0	7,1

4.2.1.2. IL 8 im Plasma

Auch im Plasma wurde das proinflammatorische Zytokin Interleukin 8 bestimmt und ausgewertet. Es fanden sich in der Verumgruppe zum Zeitpunkt (0) ein Wert von 12,6 pg/ml. Zum Zeitpunkt (5) ein Wert von 11,3 pg/ml. Im follow up zeigten sich Werte zum Zeitpunkt (I) von 10,5 und zum Messzeitpunkt (III) ein Wert von 4,4, pg/ml.

Bezogen auf die Placebogruppe wurden Werte zu Beginn (0) von 5,4 pg/ml und zum Zeitpunkt (5) von 3,7 pg/ml gemessen. Im follow up zeigten sich Werte für den Messzeitpunkt (I) von 0 und zum Messzeitpunkt (III) von 8,9 pg/ml.

Signifikanzen fanden sich in beiden Gruppen ebenfalls nicht. In Abbildung 29 ist die Dynamik abgebildet.

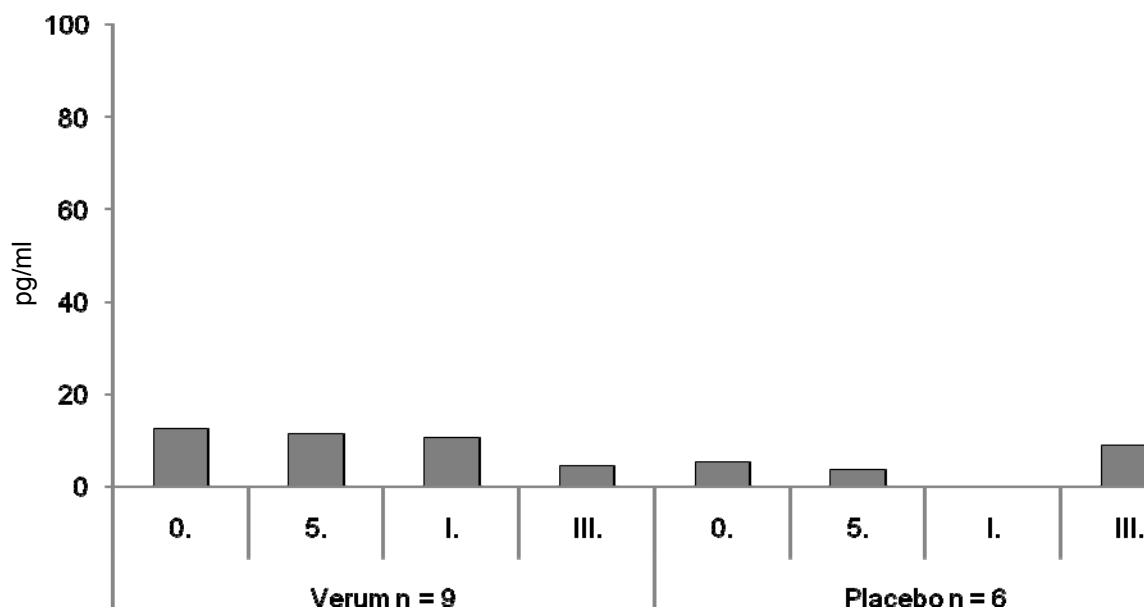


Abb.29: proinflammatorisches Zytokin IL 8 gemessen im Plasma, Verumgruppe n = 9, Placebogruppe n = 6, Serienverlauf, follow up, MV(pg/ml), SE.

Tab. 20: IL 8 Plasma, Verumgruppe n= 9, Placebogruppe n = 6, Serienverlauf, follow up, Median.

	0	5	I	III
Verum n = 9	12,6	11,3	10,5	4,4
Placebo n = 6	5,4	3,7	0	8,9

4.2.1.3. IL 2 im Serum

Zur weiteren Bestimmung sogenannter „Schmerzstoffe“ wurde das Interleukin 2 im Plasma herangezogen. In der Baseline wurde ein Wert von 98,7 pg/ml gemessen, der sich mit den Angaben in der Literatur deckt.

In der Verumgruppe wurden anfänglich Werte von 2,4 pg/ml ermittelt. Zum Zeitpunkt (5) stiegen die Werte nur unwesentlich an. Es wurde ein Wert von 3,6 pg/ml registriert. Im follow up (I) waren keine Werte nachweisbar.

In der Placebogruppe waren es ähnliche Ausgangswerte wie für die Verumgruppe. Diese lagen zu Beginn bei 0,6 pg/ml und nach der Serie (5) bei einem Wert von 1,9 pg/ml. Im follow up waren keine reproduzierbaren Ergebnisse mehr vorhanden (eventuell fragliche methodologische Fehler). In Abbildung 30 sind die Messergebnisse dargestellt.

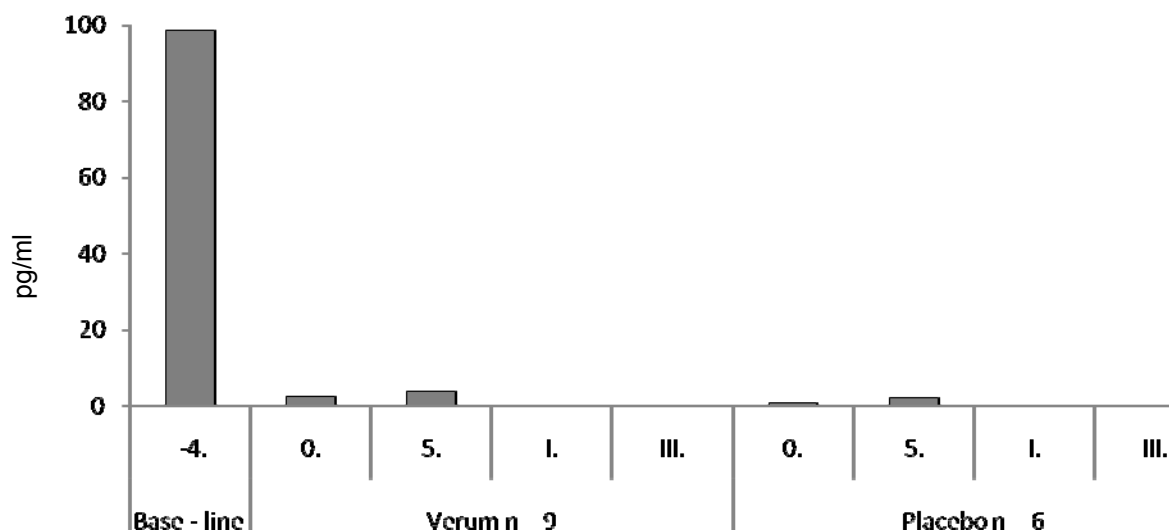


Abb.30: proinflammatorisches Zytokin IL 2 gemessen im Serum, Verumgruppe n = 9, Placebogruppe n = 6, Baseline, Serienverlauf, follow up, MV (pg/ml), SE.

Tab. 21: proinflammatorisches Zytokin IL 2 Serum, Verumgruppe n = 9, Placebogruppe n = 6, Baseline, Serienverlauf, follow up, MV (pg/ml), SE.

	Base- Line	0	5	I	III
Verum n = 9	98,7	2,4	3,6	0	0
Placebo n = 6		0,6	1,9	0	0

4.2.1.4. IL 2 im Plasma

Die Bestimmung des Zytokins IL 2 aus dem Plasma zeigte folgende Werte: In der Verumgruppe wurde anfänglich ein Wert von 14,1 pg/ml gemessen, zum Zeitpunkt (5) stieg der Wert auf 18,9 pg/ml an, im follow up (I) weiter auf 33 pg/ml. Zum Zeitpunkt (III) war der Wert bei 3,1 pg/ml.

Anders verhält es sich bei der Placebogruppe. Hier waren zu den Zeitpunkt (0) und (5) keine Spiegel messbar. Im follow up (I) wurden 3,2 pg/ml und zum Messzeitpunkt (III) 8,6 pg/ml registriert. (Abb. 31)

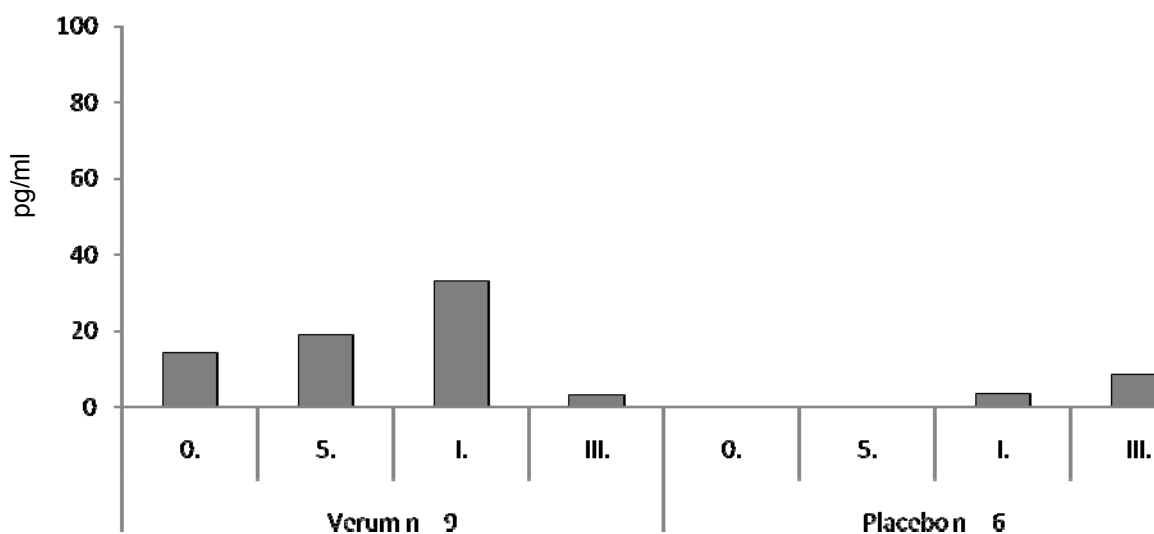


Abb.31: proinflammatorisches Zytokin IL 2 gemessen im Plasma, Verumgruppe n = 9, Placebogruppe n = 6, Serienverlauf, follow up, MV (pg/ml), SE.

Tab. 22: proinflammatorisches Zytokin IL 2 Plasma, Verumgruppe n = 9, Placebogruppe n = 6, Serienverlauf, follow up, MV (pg/ml), SE.

	0	5	I	III
Verum n = 9	14,1	18,9	33	3,1
Placebo n = 6	0	0	3,2	8,6

5. Diskussion

In der vorliegenden Arbeit wurde der Einfluss einer Lasertherapie (Low- Level-Energy- Laser; LLEL) auf Schmerz und Befindlichkeit an TCM - typischen Akupunkturpunkten bei Patienten mit Fibromyalgie untersucht. Dabei wurden Patientinnen aus der ambulanten Spezialsprechstunde zur Betreuung des Fibromyalgiesyndroms am Klinikum der FSU Jena (Frau Professor C. Uhlemann) im Losverfahren rekrutiert, wobei eine Gruppe als Verumgruppe und eine Gruppe als Placebogruppe untersucht worden ist.

Die Lasernadeltechnik an Akupunkturpunkten ist eine neue, nicht invasive Methode zur optischen Stimulation, welche erstmals in der wissenschaftlichen Literatur 2002 erwähnt wird (Litscher 2004b). Eine von portugiesischen Wissenschaftlern durchgeführte Doppelblindstudie über den Einfluss einer Lasertherapie an Akupunkturpunkten bei Patienten mit einem Fibromyalgiesyndrom bestätigt das

vorliegende Ergebnis, dass die Lasertherapie positive Einflüsse auf Schmerzen, Befindlichkeit und Lebensqualität ausübt (Goncalves 2005).

In weiteren medizinischen Bereichen wurden bereits positive Wirkungen des LLEL erzielt, z. B. in der Neurologie auf den cerebralen Blutfluss, der über Laser Doppler Flowmetrie, transcranieller Doppler Sonographie und fMRI gemessen und dargestellt werden konnte (Litscher 2003, Litscher 2004a, Litscher 2006, Litscher et al. 2004b, Litscher et al. 2004c, Litscher und Schikora 2002, Litscher et al. 2004a, Litscher et al. 2005). Darüber hinaus wurden auch in der Kardiologie bezüglich der Herzratenvariabilität (HRV), einem nichtinvasiven Monitoring zur Beurteilung des autonomen Nervensystems, positive Effekte sowohl bei der Ein- Punkt Stimulation (Pe 6) als auch bei simultanen Drei-Punkt- Stimulation relevante Veränderungen der HRV in Vergleich zur Placebogruppe aufgezeigt, wobei die „Probandenanzahl und das Design das Ergebnis limitieren“ (Hausmann 2008). In der Rheumatologie wurden therapeutische Wirksamkeiten unter anderem bei der Periarthropathia humeroscapularis und der chronischen Epicondylopathie erzielt. Beim Morbus Bechterew wurde eine Beschwerdelinderung beobachtet. Bei neurologischen Krankheitsbildern z.B. Schlaganfall und der Therapie der Restparesen, der Trigeminusneuralgie sowie bei therapieresistenten Cephalgien, konnten ebenfalls durch eine LLEL positive therapeutische Ergebnisse registriert werden, wobei es sich bei diesen Arbeiten um sog. case reports handelt und daher als Beobachtungsstudien zu werten sind (Weber 2002).

In experimentellen Untersuchungen konnten unter anderem positive Effekte der LLEL auch auf Lipopolysaccharid (LPS) induzierte Muskelproliferationsmismatches im Zwerchfell einer Ratte und deren Beeinflussung auf die TNF α Spiegel beobachtet werden (Aimbire et al. 2006b). Weitere Studien konnten ebenfalls positive Wirkungen der Low- Level- Energy Lasertherapie bezüglich des TNF – α Spiegels und deren reduzierte Expression im Lungenparenchym eines Rattenmodells aufzeigen. (Aimbire et al. 2006a)

Die Gruppe um Nascimento zeigte, dass der LLEL stimulierende Effekte über die Growth Effektorzellen auf die Hämatopoese in Stammzellen des Knochenmarks ausüben und so die Blutbildung günstig beeinflussen können (do Nascimento und Callera 2006). Ähnliche Effekte wurden bereits von Teschke 1997 beobachtet (Teschke 1997). Dieser konnte einen laserdosisabhängigen gesteigerten Einbau von Methionin in isolierten Dottersackzellen von Rattenembryonen nachweisen. In einer

weiteren Arbeit mittels LLEL wurden stimulierende Effekte auf die Wundheilungstendenz nachgewiesen (Hopkins et al. 2004).

Experimentelle Studien mittels LLEL wurden an mit einer Kniegelenksprothese (proximale Tibia, Titaniumimplantat) versorgten Hasen durchgeführt, wobei die Ossifikation des Implantates unter Laserstimulationsbedingungen untersucht wurde. Dabei konnte eine schnellere Einheilungsphase bezogen auf die Kontrollgruppe beobachtet werden, wobei eine höhere Konzentration von Calcium und Phosphat in einer kürzeren Zeit unter dem Implantat und im Knochenmark gemessen wurde (Khadra et al. 2004). Bereits 1992 wurde aber auch in Studien beobachtet, dass die Laserbehandlung keine relevanten Effekte auf Schmerz und Befindlichkeit ausübt (Thorsen et al. 1992). Darüber hinaus wurde in einer Studie mit Patienten, die eine Kniegelenkskontraktur aufwiesen und mittels Laser und Hydrotherapie behandelt wurden, nachgewiesen, dass die Lasertherapie keinen relevanten Effekt auf die Kontraktur hat (Usuba et al. 1998). In der Behandlung von Ulcera Stadium III zeigte die LLEL-therapie keine relevanten Verbesserung auf die Wundheilung (Lucas et al. 2003). Letztendlich besteht auf dem Gebiet der Lasertherapie, auch an Akupunkturpunkten, noch ein großer Forschungsbedarf. Es sind weitere wissenschaftliche Untersuchungen, die Belege oder Widersprüche aufdecken, notwendig.

5.1. Subjektive Parameter

5.1.1. Parameter der Lebensqualität

5.1.1.1. Globaler Gesundheitszustand (Short form 36, [SF – 36])

Bezüglich der Beurteilung des allgemeinen Gesundheitszustandes durch die Patientinnen ist auffällig, dass die eingeschränkte körperliche Leistungsfähigkeit (PCS) als beeinträchtigender wahrgenommen wird, als die psychische Verfassung (MCS). In einer Arbeit von Yilmaz wurde bestätigt, daß Patienten mit einem FMS hinsichtlich der Lebensqualität eine höhere Lebenseinschränkung empfinden als Patienten mit muskulo- skelettalen Beschwerden (Yilmaz et al. 2008). Oswald und Kollegen bestätigen zur Bestimmung der globalen Gesundheit, vor allem für Patienten mit einem FMS, den Fragebogen SF 36 als „ optimales patientenzentriertes Outcome“ (Oswald et al. 2008).

Während der Lasertherapie verbesserte sich die psychische Verfassung signifikant in der Verumgruppe. Bezüglich der körperlichen Leistungsfähigkeit ergaben sich keine messbare Veränderung in beiden Gruppen, jedoch wurde in der Verumgruppe eine gebesserte Leistungsfähigkeit subjektiv empfunden. Das bedeutet im Umkehrschluss, dass bei dieser Patientenklientel die psychische Verfassung der Erkrankung im Vordergrund steht. Dabei waren die Verbesserungen in den Items körperliche Funktionsfähigkeit (PF), körperliche Schmerzen (BP) und die emotionale Rollenfunktion (RE) in der Verumgruppe besonders auffällig. Es wurden signifikante Verbesserungen während der Serie und im Verlauf bezüglich dieser Items angegeben. In der Arbeitsgruppe von Goncalves wurden ähnliche Beobachtungen festgestellt (Goncalves 2005).

In einer aktuellen Arbeit wurde der Einfluss von konditionierenden Bewegungsreizen (Vergleich Circuittraining und Intervall - Ergometertraining) auf die Befindlichkeit bei Patienten mit einem FMS untersucht. Dabei wurden positive Therapieeffekte sowohl durch Ergometertraining als auch durch Circuitintervention bezüglich der globalen Gesundheit erreicht (Uhlemann 2007b). Auch hier waren die Einschätzungen der psychischen Verfassung besser als die der körperlichen. Die gleichen Ergebnisse bezüglich der Dynamik von PCS und MCS im SF 36 bei Patienten mit FMS konnten durch serielle Nadel- Akupunktur und durch Körperwahrnehmung erreicht werden (Känel 2006, Meischner 2008).

5.1.1.2. Spezifische Beeinträchtigung (FIQ)

Die Lasertherapie an Akupunkturpunkten führt zu einer relevanten signifikanten Verbesserung der spezifischen Beeinträchtigung in der Verumgruppe, gemessen mit dem FIQ. Anfänglich wurde ein Wert von 71 % angegeben, der während der Therapieserie auf 51% sank. Im Verlauf reduzierte sich die spezifische Beeinträchtigung zum Zeitpunkt (I) auf einen Wert von 46 % und stieg zum Zeitpunkt (III) auf einen Wert von 62 % an. In beiden Gruppen wurden anfänglich (0) gleiche Ausgangswerte angegeben, so daß festzustellen ist, daß mittels LELL an Akupunkturpunkten eine signifikante Reduzierung der spezifischen Beeinträchtigung erreicht werden konnte. Die zum Zeitpunkt (III) registrierte Verschlechterung könnte mit dem Ausbleiben der therapeutischen Zuwendung diskutiert werden. Literaturvergleichstudien zur Lasertherapie bei Patienten mit FMS sind derzeit nicht vorhanden, jedoch wurde durch eine Arbeitsgruppe in Portugal eine ähnliche Studie

durchgeführt. Diese konnten eine relevante Verbesserung der Lebensqualität und eine Schmerzreduktion durch die Therapie an Akupunkturpunkten mittels LELL nachweisen (Goncalves 2005). In zahlreichen anderen Studien wurden mittels klassischer Nadel- Akupunktur ebenfalls nachweisbare signifikante Verbesserungen der Lebensqualität nachgewiesen (Assefi et al. 2005, Berman et al. 1999, Clauw 2005, Duncan et al. 2007, Koenig und Stevermer 1999, Lundeberg und Lund 2007, Martin et al. 2006, Mayhew und Ernst 2007, Sandberg et al. 2004, Singh et al. 2006, Sprott et al. 1998, Sprott et al. 2000). Eine Arbeitsgruppe um He konnte positive Effekte der Nadelakupunktur und Moxibustion bei Patienten mit einer Periarthropathia aufzeigen (He et al. 2005).

In einer Arbeit von Rivera wurde die spezifische Gesundheit mit dem Ergebnis evaluiert, dass der FIQ bei Patientinnen mit einem FMS das „reliable, valid and responsive to changes questionnaire for measuring health status and physical function in Spanish speaking FM patients“ darstellt (Rivera und Gonzalez 2004).

5.1.2. Nebenzielparamter

5.1.2.1. Schmerzintensität - Visuelle Analogskala (VAS)

Bezüglich der subjektiv empfundenen Schmerzintensität wurden in der Verumgruppe positive Effekte, d.h. eine signifikante Schmerzreduktion von anfänglich 75 auf 40 während der Serie registriert. Im weiteren Verlauf wurde zum Zeitpunkt (I) ein Wert von 44 und zum Zeitpunkt (III) ein Wert von 59 angegeben. Nach Abschluss der Serie ist ein Anstieg der Schmerzintensität zu beobachten, so dass man spekulieren kann, daß auch hier die Ursache im Ausbleiben der therapeutischen Zuwendung liegen könnte. Die Gruppe um Goncalves kam zu ähnlichen Ergebnissen, die eine Schmerzreduktion und eine Befindlichkeitsverbesserung nachweisen (Goncalves et al. 2005). Es gibt diesbezüglich keine weiteren Literaturdaten, die das vorliegende Ergebnis der Lasertherapie (LLEL) untermauern oder widerlegen können. Das gilt auch für die globale Einschätzung der Schmerzintensität.

Daß die Akupunktur per se eine positive Schmerzmodulation bewirkt, konnte in zahlreichen Studien anhand elektrophysiologischer Daten, sowie neuroendokrinaler Veränderungen und Veränderungen der Hirnaktivität nachgewiesen werden und ist durch empirische Wirksamkeiten bekannt (Ezzo et al. 2000, Hui et al. 2000, Irnich und Beyer 2002, Irnich et al. 2002). Psychophysiologisch kann diese Aussage ebenfalls belegt werden (Andersson und Lundeborg 1995, Bäcker 2006).

5.1.2.2. Druckschmerzschwelle - Pressure Pain Threshold (PPT)

Die mit einem Druckalgometer nach Fischer (Fischer 1987) gemessene Druckschmerzschwelle (kp/cm^2) der tender points wurden anfänglich in der Verumgruppe 15 und in der Placebogruppe 14 positive tender points ($<2 \text{ kp}/\text{cm}^2$) gemessen. Zum Zeitpunkt (5) waren in der Verumgruppe 11 und in der Placebogruppe 12 positive tender points nachweisbar. Im Verlauf zum Zeitpunkt (I) wurden in der Verumgruppe 14 und in der Placebogruppe 15 tender points festgestellt. Zum Zeitpunkt (III) blieben diese in der Verumgruppe gleich und stiegen in der Placebogruppe auf eine Anzahl von 19 an. Es konnten keine signifikanten Veränderung hinsichtlich der Beeinflussbarkeit sogenannter positiver tender points ($<$

2kp/cm²) erreicht werden. Lediglich ein Trend in Richtung Abnahme der Anzahl positiver tender points ist evident. Die im PCS gemessenen Werte beider Gruppen bestätigen die Annahme, daß keine relevanten Verbesserungen des physischen Zustandes durch LLEL bei dieser Patientenklientel erreicht werden können. Die im allgemeinen Symptomenscore durch Daumendruck erfassten subjektiv empfundenen positiven tender points, die in der Serie und im Verlauf rückläufig waren, entsprechen der im MCS ermittelten Verbesserung der psychischen Verfassung.

Im Trend ist eine Reduzierung der positiven tender points ersichtlich, was auch mit den in den experimentellen Untersuchungen nachgewiesenen Daten übereinstimmt (Uhlemann 2007b, Wagner 2008). Die Arbeitsgruppe um Goncalves haben diese Untersuchungen nicht durchgeführt (Goncalves 2005). Prinzipiell sind die sog. tender points als valides Kriterium für das FMS zu diskutieren, da die Reproduzierbarkeit schwerlich gegeben ist. Eine Differenzierung mit den myofaszialen trigger points ist wesentlich, wird aber im Praxisalltag oft vernachlässigt. Nach Mense sind tender points ein zentralnervöses Phänomen und myofasziale trigger points ein peripheres Geschehen (Mense 2006). Somit ist die Dynamik positiver tender points ($\leq 2\text{kp/cm}^2$ PPT) im Verlauf des Beobachtungszeitraums einer Studie als ein valides Kriterium fragwürdig (Uhlemann 2007a). Als ein relevantes Hauptkriterium im Sinne der ACR-Kriterien für das FMS (11 positive tender points von 18 möglichen) werden sie aktuell diskutiert (Tölle 2007).

5.1.2.3. Allgemeiner Symptomenscore (Nebenkriterien)

Nebenkriterien der FMS wurden vor allem in der Verumgruppe positiv beeinflusst. Das bezog die Symptome des Reizdarms, die psychischen Affektionen, die subjektiv als schmerzhaft empfundenen Tender points, das Schlafverhalten, weiter vegetative Dysregulationen, die Migränehäufigkeit und -intensität sowie die mechanische Hyperalgesie ein. In diesen Kriterien wurden trendartige Verbesserungen beobachtet. Das spiegelt auch teilweise die spezifische Beeinträchtigung, mit dem FIQ abgebildet, wider. In der Gruppe um Goncalves wurden diese Symptome nicht erfragt (Goncalves 2005).

Die in der Verumgruppe beobachteten subjektiv empfundenen Verbesserungen vor allem des Reizdarms, der psychischen Affektionen und des Schlafverhaltens könnte mit der Beeinflussung des Autonomen Nervensystems (Sympathikusdämpfung?)

erklärt werden. In anderen Arbeiten wurden diesbezüglich signifikante Ergebnisse der Wiederherstellung der Balance „Sympathikus und Parasympathikus“ festgestellt (Hausmann 2008, Litscher und Schikora 2002). Daß die HRV als Parameter zur Biofeedbackmessung zweckmässig ist, wurde in einer Arbeit von Hasset bestätigt. (Hassett et al. 2007). Dabei wurden Patienten vor allem mit einem FMS untersucht und o.g. Feststellung bestätigt.

Bezüglich der Schwere der Migränesymptomatik wurden positive Effekte beobachtet, die im Trend eine Reduzierung der Episoden im Monat aufzeigt. Dieser Effekt wäre mit der in der vorliegenden Arbeit praktizierten Stimulierung des Akupunkturpunktes Magen 36 (Ma 36) erklärbar, der durch andere Arbeiten zur klassischen Nadel- Akupunktur bei Kopfschmerzen bestätigt wurde (Irnich und Beyer 2002, Irnich et al. 2002, Hempen 2000b). In diesem Kontext sind die aktuellen Studien (Modellvorhaben der Krankenkassen zur Wirksamkeit der Nadelakupunktur im Vergleich zu Sham- Akupunktur bzw. Minimalakupunktur und Standardbehandlung [ART- und GERAC- Studie] für die Krankheitsbilder: Rückenschmerz, Gonarthrose, Migräne, Spannungskopfschmerzen) relevant (Walach 2008). Signifikante Ergebnisse, so Wallach, sind, dass die Akupunktur per se in der Behandlung z.B. der Migräne ebenso wirksam ist wie eine medikamentöse Intervalltherapie. In der ART – Studie konnten signifikante Besserungen durch Nadel- Akupunktur für Patienten mit Gonarthrose im Vergleich zu Sham- Akupunktur erreicht werden (Brinkhaus 2003, Brinkhaus et al. 2006). Es sei vor allem entscheidend gewesen, welche Erwartungen man bei den Patienten geweckt habe, nämlich die Erwartung zweier wirksamer Akupunkturformen (Patientenaufklärung: klassische Nadel- Akupunktur und speziell für die Studie entwickelte Akupunkturform d.h. Minimalakupunktur oder Sham). Die Konsequenz daraus war, dass man zwei gleich gute Therapieergebnisse erhielt. Im Umkehrschluss dessen wurde beobachtet, dass die Patienten, die diese Therapieform nicht erhalten haben, sich deutlich schlechter fühlten (Walach 2008).

Diese Aussagen zur Erwartung decken sich mit den Arbeiten von Colloca und Benedetti, die bereits objektivierbar den „Placeboeffekt“ und deren Wirkungen auf zerebraler Ebene nachweisen konnten (Colloca und Benedetti 2005, Benedetti et al. 2004).

5.2. Objektive Parameter – Zytokine: IL-2, IL- 8

Die in einer kleinen Gruppe bestimmten relevanten „Schmerz- Zytokine“ (Schmerzmediatoren) im Blut (Serum und Plasma) beider Gruppen zeigten nur bei einigen Probandinnen erhöhte Konzentrationen zu den Kontroll- Zeitpunkten 0/5/I. Das könnte vergleichbar sein mit der in der Literatur angegebenen Konzentrationen von Interleukin 2 - und – 8 (Gur et al. 2002a). In einer weiteren Arbeit von Gur wurde die Beziehung zwischen Zytokinen und Hormonen beim FMS untersucht. Signifikante Unterschiede fanden sich bezüglich der Interleukin- 8 – Konzentration im Serum. Keine relevanten Unterschiede konnten bezüglich der Serumspiegel von GRH, FSH, LH und Östradiol verifiziert werden, jedoch fanden sich signifikant erniedrigte Werte für Insulin- like growth factor 1 (IGF-1) und Dehydroepiandrosteronsulfat (DHEAS), einem für die Östrogensynthese der fetoplazentaren Einheit wichtigen Steroidhormon. Schlussfolgernd konnte ein Zusammenhang zwischen Schmerz, hoher Interleukin – 8 und niedriger DHEAS- Konzentration gefunden werden, d. h. eine hohe Interleukin-8 – Konzentration im Serum und ein niedriger DHEAS- Spiegel triggern den Schmerz bei dieser Patientenklientel signifikant (Gur et al. 2004a, Gur et al. 2004b, Gur et al. 2002b). In einer aktuellen Arbeit von Luyten konnte der Zusammenhang zwischen negativen Stressoren und hoher Cortisolkonzentration während des letzten Trimenons und Reprimierung der Nebennierenrinde im Fetus aufgezeigt werden. Spätere psychische und physische Traumata, Krankheiten oder andere extreme Belastungen (kindlicher Missbrauch) (Biewer et al. 2004, Ecker-Egle 2002) könnte, durch die verminderte Ausschüttung von Cortisol, ein möglicher Auslöser des FMS sein (Luyten und Houdenhove 2006). Die antiinflammatorische Wirkung des Cortisols ist ein bekanntes Faktum (Koolmann 1998).

Insgesamt jedoch können die Ergebnisse in der vorliegenden Arbeit nicht diskutiert werden, da erhebliche methodologische Bestimmungsfehler auftraten, z. B. falsche Bestimmung der Parameter, nicht exakt eingehaltene Bestimmung der Halbwertszeit. Folgestudien müssen diese Fehler ausräumen!

6. Resümee und Ausblick

In der vorliegenden Arbeit wurden sowohl positive, d.h. im Sinne der Therapiezielstellung als auch negative Ergebnisse bei Patienten mit einem Fibromyalgiesyndrom beobachtet. Relevant sind die psychische Stabilisierung während der Serie und teilweise im follow up sowie eine positive Beeinflussung hinsichtlich der subjektiv empfundenen Schmerzen und der fibromyalgietypischen Begleitsymptome, sog. Nebenkriterien im Sinne des ACR. Als quasi negativ wurden die Trends im follow up gewertet, da nur für einen kurzen Zeitraum positive Einflüsse auf Schmerz und Befindlichkeit bei dieser Patientenklientel beobachtet werden konnten. Im Umkehrschluss bedeutet diese Aussage nicht, dass nach einem Monat eine erneute Serie stattfinden sollte, um den Grad der Befindlichkeit und des Schmerzes zu halten bzw. zu unterdrücken, sondern daß die therapeutische Zuwendung ein möglicher wesentlicher Aspekt in der Therapie des Fibromyalgiesyndroms darstellt.

Keinen signifikanten Einfluss übt die Lasertherapie (LLEL) auf die gemessenen physischen Parameter aus. Auch können die positiven tender points nicht reduziert werden, wobei einschränkend festgestellt werden muss, dass im Trend eine Reduzierung beobachtet wurde. Nozizeptionsassoziierte Serumparmater (Zytokine) zeigten keine abstrahierbaren Ergebnisse, was hier methodisch zu erklären ist.

Es kann geschlussfolgert werden, dass die Lasertherapie an Akupunkturpunkten bei der untersuchten FMS- Klientel sowohl auf das psychische und somit auch auf das physische Allgemeinbefinden als auch auf die Nebenkriterien (autonome Dysregulation, Psychoaffektionen, Schlafstörungen) positive Therapieeffekte hat. Dass es sich primär um einen psychologischen Symptomkomplex handelt, der über diese Art der Zuwendungsmedizin positiv getriggert werden kann, ist spekulativ.

Dieses Krankheitsbild kann nicht mit einer Monotherapie zufriedenstellend beeinflusst werden, denn interdisziplinäre multimodale Therapieprogramme (Patientenschulung, medizinischer Trainingstherapie, Überprüfung und Training von Arbeitsplatzabläufen sowie psychotherapeutischer Schmerzbehandlung) werden als „State of the Art Therapy“ bezeichnet (Sprott 2003, Uhlemann 2002a). Beleg dieser Behauptung sind Studien (Bennett et al. 1996, Turk et al. 1998), die einen

Evidenzgrad von II a bis III und methodische Mängel aufgrund hoher drop- out Raten aufweisen. 104/170 Patienten beenden ein ambulantes Gruppenprogramm mit Gruppengrößen von 15 bis 25 Personen. Dieses bestand aus Edukation, Stressreduktionstechniken, Verhaltensmodifikation, Unterstützungsgruppen für Angehörige sowie Fitness- und Flexibilitätstraining. Nach Abschluss gaben von 73% der Patienten eine 25%ige Verbesserung ihrer gesundheitsbezogenen Lebensqualität an. In einer Nachuntersuchung für einen Zeitraum von zwei Jahren konnten 33 Patienten eine anhaltende Verbesserung ihrer Lebensqualität angeben. Eine Kontrollgruppe von 29 Personen gab keine Verbesserung an (Sprott 2003). Somit stellt das multimodale Therapiekonzept für die Betroffenen eine Behandlungsoption dar, muss aber für die jeweiligen Subgruppen des FMS variiert werden. Für die Therapie des FMS ist ein sogenanntes „Trio konkordale“, das aus Physiotherapie, Pharmakotherapie und Psychotherapie besteht, relevant (Uhlemann 2002a, Uhlemann 2007b). Bestätigt wird diese Aussage mit einer aktuellen Arbeit von Gur, dass Patienten mit einem FMS mit mehreren Therapieoptionen und über die therapeutische Zuwendung eine Besserung der Symptomatik erfahren (Gur 2006). In diesem Zusammenhang bestätigt sich das Ergebniss der vorliegenden Arbeit. Auch spielen die Motivation und Motivierbarkeit dieser Patientenklientel zur Stabilisierung dabei eine wesentliche Rolle. Deshalb ist ein Fokus auf den Arzt per se zu richten, der sich bei dieser Klientel als „Arznei“ verstehen kann (Luban-Plozza 2002). Die sog. Placebowirkung der Zuwendung und damit der „Droge Arzt“ kann heute beschrieben und gemessen werden, wie neuere Untersuchungen von Colloca und Benedetti nachgewiesen haben (Colloca und Benedetti 2005). Soziale und psychische Reize als Placebo wirken häufig an den selben Rezeptoren wie Medikamente (Benedetti et al. 2004). Benedetti konnte nachweisen, dass die Placebowirkung über den Opioidrezeptor vermittelt wird, und Hirnaktivitäten moduliert werden. Dabei steht das Belohnungszentrum und das limbische System, welches Gefühle verarbeitet, im Vordergrund. Das Abwehrsystem per se erfährt ebenfalls einen positiven Einfluss durch die Wirkung eines sog. Placebos, was in aktuellen Studien nachgewiesen werden konnte (Goedsche et al. 2007, Likar und Bernatzky 2007). Diese realen nachweisbaren biochemischen Veränderungen scheinen stärker zu sein, als die im Körper vorhandenen Endorphine, die bei Schmerzreizen exprimiert werden. Dieser positive Effekt in der Therapie von

Patienten muss bewußt genutzt und nicht wie in vielen wissenschaftlichen Veröffentlichungen, als negativer, zu annullierender Effekt abgewertet werden.

Schlussfolgernd kann festgestellt werden, dass das FMS ein auf allen Ebenen des menschlichen Körpers generierter Symptomenkomplex ist (Wessel 2002, Uhlemann 2002a, Uhlemann 2007b). Die Patienten müssen als eine Einheit „Körper- Geist – Seele“ verstanden werden. Die in der Vergangenheit durchgeführten Studien belegen, dass die Interventionen vor allem die psychische Stabilität während der Serie und teilweise im follow up positiv verbessern und dass im Verlauf, bei Verlust der Zuwendung nach einem Monat die generalisierte Beschwerdesymptomatik erneut auftritt.

Anzumerken ist, dass die vorliegende Arbeit als randomisierte klinische Einfachblindstudie deklariert wurde und nahezu gleichbeurteilbare Ergebnisse bezogen auf Doppelblindstudien erzielt werden konnten. Letztendlich bleiben „randomisierte kontrollierte Studien das aufklärerische Instrument, um Vorurteilen und gefährlichen Praktiken zu begegnen.“ (Windeler 2008)

7. Zusammenfassung

Das Fibromyalgiesyndrom ist keine Diagnose per se, sondern ein Symptomenkomplex, welches Frauen häufiger betrifft als Männer. Es wird als ein chronifiziertes Schmerzsyndrom in Verbindung mit multiplen vegetativen und psychoaffektiven Störungen beschrieben. Erst nach Jahren wird der Symptomenkomplex erkannt und die Patienten haben demzufolge einen langen Leidensweg mit mehreren Arztkonsultationen und zahlreichen diagnostischen Interventionen durchlaufen. Die vom American College of Rheumatology (ACR) 1990 verabschiedeten Klassifikationskriterien, welche in Haupt- und Nebenkriterien eingeteilt wurden, erlauben eine spezifischere und qualitativ bessere Aussage über dieses Krankheitsbild. Dabei werden vor allem die körperliche, psychische und soziale Ebene im Ganzen erfasst. Neben den bereits hohen medizinischen sind auch die sozioökonomischen Kosten und das Phänomen der Frühberentung von Relevanz, denn die Patienten haben einen hohen Grad an Chronifizierung und benötigen multimodale Therapieansätze. In diesem Zusammenhang bedeutet dies auch ein zunehmendes versicherungsmedizinisches Problem.

Ein kausaler Therapieansatz ist zum derzeitigen Zeitpunkt nicht möglich, deshalb ist die symptomatische Therapie die aktuell führende Domäne. Die Suche nach kausalen Therapieformen bleibt weiterhin Bestandteil der wissenschaftlichen Arbeit.

Das therapeutische Konzept des FMS besteht nicht aus einer monomodalen sondern aus einem multimodalen Therapieansatz, welches sich im sogenannten „Trio concordale“ oder der Triple „P“- Therapie widerspiegelt. Dies beinhaltet alle physikalischen- naturheilkundlichen Maßnahmen, die Pharmakotherapie und alle Formen der Psychotherapie. Das therapeutische Ziel besteht darin, die Befindlichkeit und die Lebensqualität der betroffenen Patienten zu stabilisieren oder zu verbessern. Dies wurde in der Vergangenheit in mehreren Studien bestätigt. Hierzu zählt auch der wissenschaftliche Nachweis über die Wirkung der Akupunktur und der Lasertherapie, die bereits in der Medizin ihren Platz gefunden hat. In neuester Zeit wurde ein neues Therapiekonzept entwickelt und wissenschaftlich geprüft, welches aus einer Symbiose zwischen Akupunktur und Laser besteht. Dabei konnten positive Ergebnisse sowohl in vivo als auch in vitro hinsichtlich der Beeinflussung von biologischen Systemen eruiert werden. Bisher gibt es nur wenige Daten über die

Therapie mittels Laser an definierten Akupunkturpunkten und keine Daten über deren Beeinflussung von serologischen Parametern, wie sie typisch für Fibromyalgiepatienten sind.

Fragestellung:

1. Beeinflusst eine Lasertherapie an Akupunkturpunkten (Low- Level- Energy- Laser [LLEL]) die Befindlichkeit und den Schmerz bei Patienten mit einem Fibromyalgiesyndrom positiv?
2. Welche Langzeiteffekte können bezüglich der subjektiven und objektiven Parameter beobachtet und abgeleitet werden?
3. Welchen Einfluss hat optional diese Therapieform auf die bei Patienten mit einem Fibromyalgiesyndrom veränderten Zytokine (IL-2, IL-8)?

Material und Methode:

Aus der Spezialsprechstunde „Fibromyalgie“, der Ambulanz des Instituts für Physiotherapie der FSU Jena (Frau Professorin C. Uhlemann) und aus der Selbsthilfegruppe „Fibromyalgie“ Jena, wurden insgesamt 48 weibliche Probanden rekrutiert. Aus diesen wurden 42 Patientinnen nach den ACR- Kriterien mit einem FMS klassifiziert und in die Studie aufgenommen, wobei 38 Patientinnen die Studie regulär beendeten. Das Alter der Gesamtgruppe lag zwischen 30 Jahren und 73 Jahren. Der Median betrug 59 Jahre. Die Gruppe wurde mittels Losverfahren in eine Verum- (LLEL) und eine Placebogruppe aufgeteilt. Die Gruppenstärke lag für die Verumgruppe bei 20 und in der Placebogruppe bei 18 Patientinnen. Die Gruppen selbst wurden in zwei Durchgänge eingeteilt nahezu zu je gleich großen Teilen. Es wurde über einen Zeitraum von fünf Wochen zweimal pro Woche mit einer Behandlungsdauer von 30 Minuten eine Dosis von 432 J pro Sitzung behandelt, welche über acht Laserdioden appliziert wurde. In der zweiten Gruppe erfolgten noch zusätzlich 4 Wochen vor Therapiebeginn, unmittelbar vor Therapiebeginn, 5 Wochen nach Therapiebeginn, einen Monat und drei Monate später Blutentnahmen (Serum und Plasma) zur Bestimmung der relevanten serologischen Parameter bei Patienten mit FMS (Zytokine IL-2, IL-8).

Bewertungskriterien waren die allgemeine Schmerzintensität (VAS), die Druckschmerzschwelle (kp/cm²) an 24 tender points (t.p.) sowie an den Kontrollpunkten, patientenzentrierte Outcomes (FIQ, SF-36), die globale

Schmerzintensität (VAS) und die für das FMS typischen allgemeinen Begleitsymptome und serologisch Parameter (IL2, IL-8) aus dem Blut (Plasma und Serum).

Ergebnisse:

Die mittels Fragebogen erfasste allgemeine Gesundheit (SF-36) konnte bezüglich der psychischen Verfassung, gemessen mit dem SF 36 (MCS) für die Verumgruppe eine relevante Verbesserung aufzeigen. Hierbei wurde zum Zeitpunkt (0) ein Wert von 40 und zum Zeitpunkt (5) ein Wert von 45 angegeben. Im Verlauf (follow up) zeigte sich zum Zeitpunkt (I) ein Wert von 43 und zum Zeitpunkt (III) ein Wert von 42. In der Placebogruppe wurde zum Zeitpunkt (0) ein Wert von 37 und zum Zeitpunkt (5) ein Wert von 39 angegeben. Im Verlauf zum Zeitpunkt (I) wurde ein Wert von 37 und zum Zeitpunkt (III) ein Wert von 39 angegeben.

Relevante Veränderungen bezüglich des MCS für die Messzeitpunkte 0/5 und 0/I konnten in der Verumgruppe registriert werden. In der Placebogruppe wurden keine Veränderungen festgestellt. Bezüglich des PCS konnten für beide Gruppen keine relevanten Ergebnisse aufgezeigt werden.

Für die spezifische Gesundheit, gemessen mittels FIQ, konnte für die Verumgruppe zu Beginn der Therapie (0) ein Wert von 71 und nach der Serie (5) ein Wert von 51 festgestellt werden. Im follow up zum Zeitpunkt (I) wurde ein Wert von 46 und zum Zeitpunkt (III) ein Wert von 63 festgestellt.

In der Placebogruppe wurde ein Ausgangswert (0) von 72, zum Zeitpunkt (5) ein Wert von 73 angegeben. In der Verlaufskontrolle (follow up) zum Zeitpunkt (I) konnte ein Wert von 76 und zum Zeitpunkt (III) ein Wert von 76 registriert werden.

Relevante Veränderungen zu den Zeitpunkten 0/5, 0/I und 0/III wurden in der Verumgruppe festgestellt. In der Placebogruppe fanden sich keine Unterschiede.

Die Schmerzintensität im wöchentlichen Verlauf, gemessen mit der visuellen Analogskala (VAS in mm), konnte für die Verumgruppe einen Ausgangswert (0) von 75 und nach der Behandlung einen Wert von 60 in der ersten Woche, in der zweiten Woche einen Wert von 57, der auf 52 fiel, in der dritten Woche von 55 auf 45, in der vierten Woche von 54 auf 42 und in der fünften Woche ein Wert von 51 auf 40 festgestellt werden. Im Verlauf (follow up) wurde zum Zeitpunkt (I) ein Wert von 44 und zum Zeitpunkt (III) ein Wert von 59 angegeben.

In der Placebogruppe wurde anfänglich ein Wert von 72 und nach Therapie ein Wert von 69 registriert. In der zweiten Woche wurde vor Therapiebeginn ein Wert von 76 der nach der Therapie auf einen Wert von 71 gesunken ist angegeben. In der dritten Woche wurde vor Therapiebeginn ein Wert von 74, der nach der Therapie auf einen Wert von 70 gesunken ist, angegeben. In der vierten Woche wurde ein Wert vor Therapiebeginn von 69, der nach Therapieende auf einen Wert von 65 gesunken ist angegeben. In der fünften Woche wurde anfänglich ein Wert von 68, der nach der Therapie auf einen Wert von 65 gesunken ist, angegeben. Im Verlauf (follow up) wurden jeweils zu den Messzeitpunkten gleiche Werte (69) registriert.

Relevante Verbesserungen der globalen Schmerzintensität wurden in der Verumgruppe nachgewiesen. In der Placebogruppe konnten keine Veränderungen festgestellt werden.

Im allgemeinen Symptomkomplex (Nebenkriterien nach ACR) konnte für die Verumgruppe durch die Lasertherapie ein positiver Effekt registriert werden. Dabei wurde anfänglich (0) ein Wert von 64% und nach der Serie ein Wert von 50% (5) angegeben. Im Verlauf reduzierten sich die Symptome zum Zeitpunkt (III) auf einen Wert von 43%. Im Einzelnen spiegeln sich die Symptome wie folgt wider:

Für die positiven tender points (t.p.), gemessen mittels Daumendruck, ein übliches Verfahren in der Praxis, wurde in der Verumgruppe ein Wert zu Beginn (0) von 88% und zum Zeitpunkt (5) ein Wert von 52% angegeben. Im Verlauf (follow up) war zum Zeitpunkt (I) noch 62% positive tender points nachweisbar und zum Zeitpunkt (III) konnten noch 57 % der positiven tender points (t.p.) nachweisbar registriert werden. In der Placebogruppe wurde zu Beginn (0) ein Wert von 89% angegeben, zum Zeitpunkt (5) ein Wert von 80%. Im Verlauf waren noch 85% zum Zeitpunkt (III) vorhanden.

Die subjektiv empfundene Schmerzsymptomatik konnte bei der Verumgruppe durch die LLEL von 84% (0) auf 49 % (5) reduziert werden, im follow up (I) waren 61% und zum Zeitpunkt (III) ein Wert von 55% (III) vorhanden. In der Placebogruppe wurde ein Anfangswert (0) von 94%, der zum Zeitpunkt (5) auf 80% gesunken ist, festgestellt. Im follow up zum Zeitpunkt (I) wurden ein Wert von 82% und nach drei Monaten ein Wert von 81% (III) angegeben.

Die vegetativen Dysregulationen wurden bei der Verumgruppe mit einem Ausgangswert (0) von 75%, der auf 47% (5) gesunken ist, angegeben. Im Verlauf zum Zeitpunkt (I) wurde ein Wert von 36% angegeben. In der Placebogruppe wurde ein Ausgangswert von 80% (0) und zum Zeitpunkt (5) ein Wert von 76% angegeben. Im Verlauf zum Zeitpunkt (I) wurde ein Wert von 88% festgestellt. Zum Zeitpunkt (III) wurde ein Wert von 86% angegeben.

Die psychischen Affektionen waren anfänglich (0) bei 75% die zum Zeitpunkt (5) auf 47 % gesunken sind, angegeben. Im Verlauf wurde zum Zeitpunkt (I) ein Wert von 33% registriert. Zum Zeitpunkt (III) wurde ein Wert von 45% angegeben. In der Placebogruppe schwankten die Wert zu allen Messzeitpunkten um den Wert 80 %.

Bezüglich der mechanischen Hyperalgesie konnten Werte in der Verumgruppe zum Zeitpunkt (0) von 76% und zum Zeitpunkt (5) von 55 % registriert werden. Im follow up zum Zeitpunkt (I) wurde ein Wert von 42% und zum Zeitpunkt (III) ein Wert von 39% angegeben. Die Werte in der Placebogruppe schwankten zu allen Messzeitpunkten um den Wert 78%.

Die Beurteilung des Schlafverhaltens wurde wie folgt bewertet: In der Verumgruppe wurde zu Beginn (0) ein Wert von 70%, der zum Zeitpunkt (5) auf 72% angestiegen ist, angegeben. Im follow up zum Zeitpunkt(I) wurde ein Wert von 57% und zum Zeitpunkt (III) ein Wert von 50% angegeben. In der Placebogruppe schwankten die Werte zu allen Messzeitpunkten um den Wert 80%.

Bei den Patienten, die tatsächlich eine klassische Migräne per definitionem aufwiesen, wobei nicht zwischen Migräne mit bzw. ohne Aura differenziert wurde, konnten ebenfalls positive Effekte festgestellt werden, wobei zum Zeitpunkt (0) ein Wert von 63% registriert wurde, der zum Zeitpunkt (5) auf 35% reduziert werden konnte. Im follow up zum Zeitpunkt (I) wurde ein Wert von 43% angegeben. Zum Messzeitpunkt (III) ein Wert von 48%. In der Placebogruppe schwankten die Werte zu allen Messzeitpunkten um den Wert 74%.

Bezüglich der Reizdarmsymptomatik wurde in der Verumgruppe ein Ausgangswert von 78% registriert. Zum Zeitpunkt (5) wurde ein Wert von 50% angegeben. Im

Verlauf (follow up) zum Zeitpunkt (I) wurde ein Wert von 40% und zum Zeitpunkt (III) ein Wert von 39% registriert. In der Placebogruppe schwankten die Werte zu allen Messzeitpunkten um den Wert 76%.

Die Allergiesymptomatik wurde in der Verumgruppe zu Beginn (0) mit einem Wert von 78% angegeben. Zum Messzeitpunkt (5) konnte ein Wert von 50% registriert werden. In der Nachbeobachtung zum Zeitpunkt (I) wurde ein Wert von 38% und zum Zeitpunkt (III) ein Wert von 39% angegeben. In der Placebogruppe schwankten die Werte zu allen Messzeitpunkten um den Wert 85%.

Das Sicca- Symptom wurde in der Verumgruppe zum Zeitpunkt (0) mit 79% angegeben. Zum Zeitpunkt (5) fiel der Wert auf 50%. Im follow up zum Zeitpunkt (I) wurde ein Wert von 40% registriert. Zum Zeitpunkt (III) waren 46% angegeben worden. In der Placebogruppe wurden zu allen Messzeitpunkten ein Wert um 84% angegeben.

Die globalen Schmerzintensität zu den Messzeitpunkten, gemessen mittels visueller Analogskala (VAS in mm), wurde mit folgenden Werten angegeben (Verum/ Placebo): Zum Zeitpunkt (0) 73/ 70 ; zum Zeitpunkt (5) 56/ 65. Im Verlauf zum Zeitpunkt (I) Werte von 50/ 70 die zum Zeitpunkt (III) mit Werten von 52/70 angegeben worden sind. Ein signifikanter Unterschied fand sich in der Verumgruppe zum Zeitpunkt 0/I. In der Placebogruppe fanden sich keine signifikanten Unterschiede.

Bezüglich der Druckschmerzschwelle (PPT), gemessen mittels Dolorimeter nach Fischer in kp/cm^2 , an den definierten Schmerzpunkten (tender points; t.p.), wurden zu Beginn in der Verumgruppe ein Wert von 15 und in der Placebogruppe ein Wert von 14 positiven tender points angegeben. Zum Zeitpunkt (5) reduziert sich in der Verumgruppe der Ausgangswert auf 11 und in der Placebogruppe auf einen Wert von 12 positiven tender points. Im Verlauf wurde zum Messzeitpunkt (I) und (III) in der Verumgruppe ein Wert von 14 angegeben. In der Placebogruppe wurde zum Messzeitpunkt (I) ein Wert von 15 und zum Zeitpunkt (III) ein Wert von 19 registriert. In beiden Gruppen konnten keine relevante Unterschiede festgestellt werden, jedoch zeigte sich in der Verumgruppe im Trend eine Reduzierung.

Hinsichtlich der relevanten fibromyalgietyptischen serologischen Parameter (Zytokine; IL- 2, IL- 8) aus dem Blut (Plasma und dem Serum) konnten in einer kleinen Gruppe bei 5 von 22 Probandinnen relevante hohe Werte zu den Messzeitpunkten 0/5, 0/1 gemessen werden. In der statistischen Auswertung wurden keine Unterschiede registriert.

Schlussfolgerungen:

Mittels der Low- Level- Energy- Laserbehandlung (LLEL) an definierten Akupunkturpunkten ist es möglich, positive Effekte bei dieser Patientenklientel zu erzielen. Dabei stehen die Schmerzreduktion, die Verbesserung der allgemeinen Befindlichkeit und die Reduzierung psychovegetativer Symptome im Vordergrund. Weiter zeigten sich in der Dynamik der Untersuchungen schwankende Verläufe hinsichtlich des Therapieerfolges, da jedoch die Ausgangswerte nicht erreicht werden, kann von einem Benefit ausgegangen werden. Kritisch zu sehen sind die serologischen Laborparameter und deren Konzentrationen, denn die in der Literatur beschrieben signifikanten erhöhten Werte für IL-2 und IL- 8 sowohl im Plasma, als auch im Serum fanden sich bei dieser Klientel nicht, sodass eine entzündliche Genese unserer FMS- Patienten fraglich ist. Einschränkend muss gesagt werden, dass erhebliche methodologische Fehler auftraten, die das Ergebnis deutlich beeinflussten.

Insgesamt gesehen ist bei dieser Klientel eine psychische Komponente bedeutsam, so dass eine Monotherapie zu keinem wesentlichen Erfolg führt. Die Verbindung mehrerer Therapieoptionen, die sich im multimodalen Therapieregime (Physiotherapie, Pharmakotherapie, Psychotherapie) widerspiegelt, kann eine positive Beeinflussung ermöglichen.

Es konnte aufgezeigt werden, dass bezüglich des Studiendesigns gleich gute Ergebnisse mittels einer Einfachblindstudie erbracht werden können. Unbestritten bleibt die hohe wissenschaftliche Wertigkeit einer Doppelblindstudie, um Vorurteilen und gefährlichen Praktiken zu begegnen.

8. Literaturverzeichnis

2003. Annual meeting of chinese rheumatology association. *J Clin Rheumatol*, 9 (4):227.
- Ackenheil M. 1989. Clozapine--pharmacokinetic investigations and biochemical effects in man. *Psychopharmacology (Berl)*, 99 Suppl:S32-37.
- Ackenheil M. 1998. Genetics and pathophysiology of affective disorders: relationship to fibromyalgia. *Z Rheumatol*, 57 Suppl 2:5-7.
- Ackenheil M. 2001. Neurotransmitters and signal transduction processes in bipolar affective disorders: a synopsis. *J Affect Disord*, 62 (1-2):101-111.
- Adler GK, Geenen R. 2005. Hypothalamic-pituitary-adrenal and autonomic nervous system functioning in fibromyalgia. *Rheum Dis Clin North Am*, 31 (1):187-202.
- Ahles TA, Yunus MB, Riley SD, Bradley JM, Masi AT. 1984. Psychological factors associated with primary fibromyalgia syndrome. *Arthritis Rheum*, 27 (10):1101-1106.
- Aimbire F, Albertini R, Pacheco MT, Castro-Faria-Neto HC, Leonardo PS, Iversen VV, Lopes-Martins RA, Bjordal JM. 2006a. Low-level laser therapy induces dose-dependent reduction of TNFalpha levels in acute inflammation. *Photomed Laser Surg*, 24 (1):33-37.
- Aimbire F, Lopes-Martins RA, Castro-Faria-Neto HC, Albertini R, Chavantes MC, Pacheco MT, Leonardo PS, Iversen VV, Bjordal JM. 2006b. Low-level laser therapy can reduce lipopolysaccharide-induced contractile force dysfunction and TNF-alpha levels in rat diaphragm muscle. *Lasers Med Sci*, 21 (4):238-244.
- Anderberg UM, Uvnas-Moberg K. 2000. Plasma oxytocin levels in female fibromyalgia syndrome patients. *Z Rheumatol*, 59 (6):373-379.
- Anderberg UM, Liu Z, Berglund L, Nyberg F. 1998. Plasma levels on nociceptin in female fibromyalgia syndrome patients. *Z Rheumatol*, 57 Suppl 2:77-80.
- Anderson RR, Parrish JA. 1983. Selective photothermolysis: precise microsurgery by selective absorption of pulsed radiation. *Science*, 220 (4596):524-527.
- Anderson RR, Jaenicke KF, Parrish JA. 1983. Mechanisms of selective vascular changes caused by dye lasers. *Lasers Surg Med*, 3 (3):211-215.

- Andersson S, Lundeberg T. 1995. Acupuncture--from empiricism to science: functional background to acupuncture effects in pain and disease. *Med Hypotheses*, 45 (3):271-281.
- Ardenne MV. 1977. [Synergic therapeutic effect of selective local hyperthermia and selective optimized hyperacidity against tumors. Theoretical and experimental bases]. *Ther Ggw*, 116 (7):1299-1316.
- Arnold LM. 2006. Biology and therapy of fibromyalgia. *New therapies in fibromyalgia. Arthritis Res Ther*, 8 (4):212.
- Arnold LM, Keck PE, Jr., Welge JA. 2000. Antidepressant treatment of fibromyalgia. A meta-analysis and review. *Psychosomatics*, 41 (2):104-113.
- Arnold LM, Hess EV, Hudson JI, Welge JA, Berno SE, Keck PE, Jr. 2002. A randomized, placebo-controlled, double-blind, flexible-dose study of fluoxetine in the treatment of women with fibromyalgia. *Am J Med*, 112 (3):191-197.
- Arnold LM, Rosen A, Pritchett YL, D'Souza DN, Goldstein DJ, Iyengar S, Wernicke JF. 2005. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of duloxetine in the treatment of women with fibromyalgia with or without major depressive disorder. *Pain*, 119 (1-3):5-15.
- Arnold LM, Goldenberg DL, Stanford SB, Lalonde JK, Sandhu HS, Keck PE, Jr., Welge JA, Bishop F, Stanford KE, Hess EV, Hudson JI. 2007. Gabapentin in the treatment of fibromyalgia: a randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter trial. *Arthritis Rheum*, 56 (4):1336-1344.
- Assefi NP, Sherman KJ, Jacobsen C, Goldberg J, Smith WR, Buchwald D. 2005. A randomized clinical trial of acupuncture compared with sham acupuncture in fibromyalgia. *Ann Intern Med*, 143 (1):10-19.
- Bäcker M, Tao I, Dobos GJ. 2006. [Acupuncture: quo vadis?]. *Dtsch Med Wochenschr*, 131 (10):506-511.
- Bäcker MDGJ. 2006. Psychophysiologische Wirkmechanismen von Akupunktur in der Behandlung von Schmerzen. *Deutsche Zeitschrift für Akupunktur* 2006; , 49:6- 17.
- Bahn J. 1990. *Laser- und Infrarotstrahlen in der Akupunktur*. 4te Aufl. Heidelberg:
- Basford JR. 1995. Low intensity laser therapy: still not an established clinical tool. *Lasers Surg Med*, 16 (4):331-342.

- Baumgartner E, Finckh A, Cedraschi C, Vischer TL. 2002. A six year prospective study of a cohort of patients with fibromyalgia. *Ann Rheum Dis*, 61 (7):644-645.
- Baxter GD, Walsh DM, Allen JM, Lowe AS, Bell AJ. 1994. Effects of low intensity infrared laser irradiation upon conduction in the human median nerve in vivo. *Exp Physiol*, 79 (2):227-234.
- Beckerman H, de Bie RA, Bouter LM, De Cuyper HJ, Oostendorp RA. 1992. The efficacy of laser therapy for musculoskeletal and skin disorders: a criteria-based meta-analysis of randomized clinical trials. *Phys Ther*, 72 (7):483-491.
- Benedetti F, Colloca L, Lanotte M, Bergamasco B, Torre E, Lopiano L. 2004. Autonomic and emotional responses to open and hidden stimulations of the human subthalamic region. *Brain Res Bull*, 63 (3):203-211.
- Bengtsson A, Henriksson KG, Larsson J. 1986a. Muscle biopsy in primary fibromyalgia. Light-microscopical and histochemical findings. *Scand J Rheumatol*, 15 (1):1-6.
- Bengtsson A, Henriksson KG, Larsson J. 1986b. Reduced high-energy phosphate levels in the painful muscles of patients with primary fibromyalgia. *Arthritis Rheum*, 29 (7):817-821.
- Bengtsson A, Henriksson KG, Jorfeldt L, Kagedal B, Lennmarken C, Lindstrom F. 1986c. Primary fibromyalgia. A clinical and laboratory study of 55 patients. *Scand J Rheumatol*, 15 (3):340-347.
- Bennett R, Clark SR, Campbell SM and Burckhardt CS. 1992. Low levels of somatomedin C in patients with the fibromyalgia syndrome: a possible link between sleep and muscle pain. *Arthritis Rheum* 35: 1113-1116.
- Bennett RM. 1996. Fibromyalgia and the disability dilemma. A new era in understanding a complex, multidimensional pain syndrome. *Arthritis Rheum*, 39 (10):1627-1634.
- Bennett RM. 1999. Emerging concepts in the neurobiology of chronic pain: evidence of abnormal sensory processing in fibromyalgia. *Mayo Clin Proc*, 74 (4):385-398.
- Bennett RM. 2001. Fibromyalgia review. *J Musculoskeletal Pain* 9:91-110.
- Bennett RM, Kamin M, Karim R, Rosenthal N. 2003. Tramadol and acetaminophen combination tablets in the treatment of fibromyalgia pain: a double-blind, randomized, placebo-controlled study. *Am J Med*, 114 (7):537-545.

- Bennett RM, Jones J, Turk DC, Russell IJ, Matallana L. 2007. An internet survey of 2,596 people with fibromyalgia. *BMC Musculoskelet Disord*, 8:27.
- Bennett RM, Burckhardt CS, Clark SR, O'Reilly CA, Wiens AN, Campbell SM. 1996. Group treatment of fibromyalgia: a 6 month outpatient program. *J Rheumatol*, 23 (3):521-528.
- Bennett RM, Clark SR, Goldberg L, Nelson D, Bonafede RP, Porter J, Specht D. 1989. Aerobic fitness in patients with fibrositis. A controlled study of respiratory gas exchange and 133xenon clearance from exercising muscle. *Arthritis Rheum*, 32 (4):454-460.
- Berg PA. 1999. Chronisches Müdigkeitssyndrom/ Fibromyalgiesyndrom- Manifestation einer generalisierten neuroregulativen Funktionsstörung? In: Berg P.A. (Hrsg.): Chronisches Müdigkeitssyndrom/ Fibromyalgiesyndrom. Eine Standortbestimmung. S. 3 - 17 und S. 132 - 137. 1. Aufl. Berlin Heidelberg: Springer Verlag.
- Berman BM, Ezzo J, Hadhazy V, Swyers JP. 1999. Is acupuncture effective in the treatment of fibromyalgia? *J Fam Pract*, 48 (3):213-218.
- Berns MW. 2007. A History of Laser Scissors (Microbeams). *Methods Cell Biol*, 82C:1-58.
- Biasi G, Manca S, Manganelli S, Marcolongo R. 1998. Tramadol in the fibromyalgia syndrome: a controlled clinical trial versus placebo. *Int J Clin Pharmacol Res*, 18 (1):13-19.
- Biewer W, Conrad I, Hauser W. 2004. [Fibromyalgia]. *Schmerz*, 18 (2):118-124.
- Bondy B, Spaeth M, Offenbaecher M, Glatzeder K, Stratz T, Schwarz M, de Jonge S, Kruger M, Engel RR, Farber L, Pongratz DE, Ackenheil M. 1999. The T102C polymorphism of the 5-HT_{2A}-receptor gene in fibromyalgia. *Neurobiol Dis*, 6 (5):433-439.
- Bortz J. 1999. Statistik für Sozialwissenschaftler. Aufl. Berlin-Heidelberg-New York: Springer- Verlag.
- Brack A. 1993. Druckalgesiometrische Untersuchung an Patienten mit chronischen Schmerzsyndromen. Inauguraldissertation, Medizinische Fakultät der Universität Würzburg, Würzburg 1993.
- Branco J, Atalaia A, Paiva T. 1994. Sleep cycles and alpha-delta sleep in fibromyalgia syndrome. *J Rheumatol*, 21 (6):1113-1117.

- Bringmann W. 2000. Lasertherapie - Licht kann heilen. 1te Aufl.
- Brinkhaus B. 2003. Acupuncture randomized trials (ART) in patients with chronic low back pain and osteoarthritis of knee design and protocols. *Forsch Komplementmed Klass Naturheilkd*, 10:185- 191.
- Brinkhaus B, Witt CM, Jena S, Linde K, Streng A, Wagenpfeil S, Irnich D, Walther HU, Melchart D, Willich SN. 2006. Acupuncture in patients with chronic low back pain: a randomized controlled trial. *Arch Intern Med*, 166 (4):450-457.
- Brosseau L, Welch V, Wells G, Tugwell P, de Bie R, Gam A, Harman K, Shea B, Morin M. 2000. Low level laser therapy for osteoarthritis and rheumatoid arthritis: a metaanalysis. *J Rheumatol*, 27 (8):1961-1969.
- Bruckle W, Zeidler H. 2005a. [Fibromyalgia--an update]. *Internist (Berl)*, 46 (11):923 - 934.
- Bruckle W, Zeidler H. 2005b. [Fibromyalgia--an update]. *Internist (Berl)*, 46 (11):1188-1197.
- Bullinger M. 1995. German translation and psychometric testing of the SF-36 Health Survey: preliminary results from the IQOLA Project. *International Quality of Life Assessment. Soc Sci Med*, 41 (10):1359-1366.
- Burckhardt CS, Clark SR, Bennett RM. 1991. The fibromyalgia impact questionnaire: development and validation. *J Rheumatol*, 18 (5):728-733.
- Burns JW, Crofford LJ, Chervin RD. 2008. Sleep stage dynamics in fibromyalgia patients and controls. *Sleep Med*,
- Buskila D. 2001. Fibromyalgia, chronic fatigue syndrome, and myofascial pain syndrome. *Curr Opin Rheumatol*, 13 (2):117-127.
- Buskila D, Sikuler E, Shoenfeld Y. 1997a. Hepatitis C virus, autoimmunity and rheumatic disease. *Lupus*, 6 (9):685-689.
- Buskila D, Shnaider A, Neumann L, Zilberman D, Hilzenrat N, Sikuler E. 1997b. Fibromyalgia in hepatitis C virus infection. Another infectious disease relationship. *Arch Intern Med*, 157 (21):2497-2500.
- Caldarella MP, Giamberardino MA, Sacco F, Affaitati G, Milano A, Lerza R, Balatsinou C, Laterza F, Pierdomenico SD, Cuccurullo F, Neri M. 2006. Sensitivity disturbances in patients with irritable bowel syndrome and fibromyalgia. *Am J Gastroenterol*, 101 (12):2782-2789.

- Carette S, McCain GA, Bell DA, Fam AG. 1986. Evaluation of amitriptyline in primary fibrositis. A double-blind, placebo-controlled study. *Arthritis Rheum*, 29 (5):655-659.
- Carette S, Bell MJ, Reynolds WJ, Haraoui B, McCain GA, Bykerk VP, Edworthy SM, Baron M, Koehler BE, Fam AG, et al. 1994. Comparison of amitriptyline, cyclobenzaprine, and placebo in the treatment of fibromyalgia. A randomized, double-blind clinical trial. *Arthritis Rheum*, 37 (1):32-40.
- Caro XJ. 1989. New concepts in primary fibrositis syndrome. *Compr Ther*, 15 (5):14-22.
- Caruso I, Sarzi Puttini P, Cazzola M, Azzolini V. 1990. Double-blind study of 5-hydroxytryptophan versus placebo in the treatment of primary fibromyalgia syndrome. *J Int Med Res*, 18 (3):201-209.
- Carville SF, Arendt-Nielsen S, Bliddal H, Blotman F, Branco JC, Buskila D, Da Silva JA, Danneskiold-Samsoe B, Dincer F, Henriksson C, Henriksson KG, Kosek E, Longley K, McCarthy GM, Perrot S, Puszczewicz M, Sarzi-Puttini P, Silman A, Spath M, Choy EH. 2008. EULAR evidence-based recommendations for the management of fibromyalgia syndrome. *Ann Rheum Dis*, 67 (4):536-541.
- Clark SR. 1994. Prescribing exercise for fibromyalgia patients. *Arthritis Care Res*, 7 (4):221-225.
- Clauß G. FRF, L. Partsch. 1995. Statistik für Soziologen, Pädagogen, Psychologen und Mediziner, Band 1, 2 Auflage: 478 S. Aufl. Frankfurt, Thun:
- Clauw DJ. 2005. Does acupuncture help reduce pain in patients with fibromyalgia? *Nat Clin Pract Rheumatol*, 1 (2):76-77.
- Clauw DJ, Crofford LJ. 2003. Chronic widespread pain and fibromyalgia: what we know, and what we need to know. *Best Pract Res Clin Rheumatol*, 17 (4):685-701.
- Colloca L, Benedetti F. 2005. Placebos and painkillers: is mind as real as matter? *Nat Rev Neurosci*, 6 (7):545-552.
- Creamer P, Singh BB, Hochberg MC, Berman BM. 2000. Sustained improvement produced by nonpharmacologic intervention in fibromyalgia: results of a pilot study. *Arthritis Care Res*, 13 (4):198-204.
- Crofford LJ. 1998. The hypothalamic-pituitary-adrenal stress axis in fibromyalgia and chronic fatigue syndrome. *Z Rheumatol*, 57 Suppl 2:67-71.

- Crofford LJ, Rowbotham MC, Mease PJ, Russell IJ, Dworkin RH, Corbin AE, Young JP, Jr., LaMoreaux LK, Martin SA, Sharma U. 2005. Pregabalin for the treatment of fibromyalgia syndrome: results of a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum*, 52 (4):1264-1273.
- Curkovic B, Vitulic V, Babic-Naglic D, Durrigl T. 1993. The influence of heat and cold on the pain threshold in rheumatoid arthritis. *Z Rheumatol*, 52 (5):289-291.
- do Nascimento RX, Callera F. 2006. Low-level laser therapy at different energy densities (0.1-2.0 J/cm²) and its effects on the capacity of human long-term cryopreserved peripheral blood progenitor cells for the growth of colony-forming units. *Photomed Laser Surg*, 24 (5):601-604.
- Duncan B, White A, Rahman A. 2007. Acupuncture in the treatment of fibromyalgia in tertiary care--a case series. *Acupunct Med*, 25 (4):137-147.
- Ecker-Egle ME, UT. 2002. Primäre Fibromyalgie. In: Egle UT, Hofmann SO, Lehmann KA, Nix W (Hrsg) *Handbuch chronischer Schmerz*. S 571-582. Aufl. Stuttgart: Schattauer.
- Egle UT, Ecker-Egle ML, Nickel R, van Houdenhove B. 2004. [Fibromyalgia as a dysfunction of the central pain and stress response]. *Psychother Psychosom Med Psychol*, 23 (3-4):556 - 562.
- Ehrlich G. 2003. Pain is real; fibromyalgia isn't. *J Rheumatol* 30: 1666-1667.
- Ek M, Kurosawa M, Lundeberg T, Ericsson A. 1998. Activation of vagal afferents after intravenous injection of interleukin-1beta: role of endogenous prostaglandins. *J Neurosci*, 18 (22):9471-9479.
- Elias J. 1989. *Akupunktur und Lasertherapie für die Praxis*. Aufl. Teningen: Sommer-Verlag.
- Ericsson A, Arias C, Sawchenko PE. 1997. Evidence for an intramedullary prostaglandin-dependent mechanism in the activation of stress-related neuroendocrine circuitry by intravenous interleukin-1. *J Neurosci*, 17 (18):7166-7179.
- Ernst E, Fialka V. 1993. [Low-dose laser therapy: critical analysis of clinical effect]. *Schweiz Med Wochenschr*, 123 (18):949-954.
- Ezzo J, Berman B, Hadhazy VA, Jadad AR, Lao L, Singh BB. 2000. Is acupuncture effective for the treatment of chronic pain? A systematic review. *Pain*, 86 (3):217-225.
- Feucht G. 1977. *Die Geschichte der Akupunktur in Europa*. Aufl. Heidelberg: Haug.

- Fields H. 2004. State-dependent opioid control of pain. *Nat Rev Neurosci*, 5 (7):565-575.
- Fischer AA. 1987. Pressure algometry over normal muscles. Standard values, validity and reproducibility of pressure threshold. *Pain*, 30 (1):115-126.
- Forth W, Henschler, D., Rummel, W. 2001. Allgemeine und Spezielle Pharmakologie und Toxikologie, S.242 - 43. 8te Aufl. München Jena:
- Gam AN, Thorsen H, Lonnberg F. 1993. The effect of low-level laser therapy on musculoskeletal pain: a meta-analysis. *Pain*, 52 (1):63-66.
- Godfrey RG. 1996. A guide to the understanding and use of tricyclic antidepressants in the overall management of fibromyalgia and other chronic pain syndromes. *Arch Intern Med*, 156 (10):1047-1052.
- Goebel A, Netal S, Schedel R, Sprotte G. 2002. Human pooled immunoglobulin in the treatment of chronic pain syndromes. *Pain Med*, 3 (2):119-127.
- Goedsche K, Forster M, Kroegel C, Uhlemann C. 2007. [Repeated cold water stimulations (hydrotherapy according to Kneipp) in patients with COPD]. *Forsch Komplement Med* (2006), 14 (3):158-166.
- Goldenberg DL. 1989a. Fibromyalgia and its relation to chronic fatigue syndrome, viral illness and immune abnormalities. *J Rheumatol Suppl*, 19:91-93.
- Goldenberg DL. 1989b. A review of the role of tricyclic medications in the treatment of fibromyalgia syndrome. *J Rheumatol Suppl*, 19:137-139.
- Goldenberg DL. 2004. Fibromyalgia: to diagnose or not. Is that still the question? *J Rheumatol*, 31 (4):633-635.
- Goldenberg DL, Felson DT, Dinerman H. 1986. A randomized, controlled trial of amitriptyline and naproxen in the treatment of patients with fibromyalgia. *Arthritis Rheum*, 29 (11):1371-1377.
- Goldenberg DL, Burckhardt C, Crofford L. 2004. Management of fibromyalgia syndrome. *Jama*, 292 (19):2388-2395.
- Goncalves J. 2005. Efficacy of Laser Acupuncture in the Treatment of Fibromyalgia.
- Gowers W. 1904. A lesson on lumbago: its lesson and analogues. *BMJ* 1: 117-121.
- Gracely RH, Petzke F, Wolf JM, Clauw DJ. 2002. Functional magnetic resonance imaging evidence of augmented pain processing in fibromyalgia. *Arthritis Rheum*, 46 (5):1333-1343.
- Granges G, Zilko P, Littlejohn GO. 1994. Fibromyalgia syndrome: assessment of the severity of the condition 2 years after diagnosis. *J Rheumatol*, 21 (3):523-529.

- Grimme A. SJ, Schreiber T.U. 2000. Vergleich von automatisierter und manueller Druckalgometrie bei Patienten mit chronischen Rückenschmerzen. *Phys Med Kur Med* 10: 143 - 144,
- Gross R, Schölmrich, P.& Gerock, W. 1996. *Die Innere Medizin*. Aufl. Stuttgart, New York: Schattauer Verlag.
- Gur A. 2006. Physical therapy modalities in management of fibromyalgia. *Curr Pharm Des*, 12 (1):29-35.
- Gur A, Cevik R, Nas K, Colpan L, Sarac S. 2004a. Cortisol and hypothalamic-pituitary-gonadal axis hormones in follicular-phase women with fibromyalgia and chronic fatigue syndrome and effect of depressive symptoms on these hormones. *Arthritis Res Ther*, 6 (3):R232-238.
- Gur A, Cevik R, Sarac AJ, Colpan L, Em S. 2004b. Hypothalamic-pituitary-gonadal axis and cortisol in young women with primary fibromyalgia: the potential roles of depression, fatigue, and sleep disturbance in the occurrence of hypocortisolism. *Ann Rheum Dis*, 63 (11):1504-1506.
- Gur A, Karakoc M, Erdogan S, Nas K, Cevik R, Sarac AJ. 2002a. Regional cerebral blood flow and cytokines in young females with fibromyalgia. *Clin Exp Rheumatol*, 20 (6):753-760.
- Gur A, Karakoc M, Nas K, Remzi, Cevik, Denli A, Sarac J. 2002b. Cytokines and depression in cases with fibromyalgia. *J Rheumatol*, 29 (2):358-361.
- Hadhazy VA, Ezzo J, Creamer P, Berman BM. 2000. Mind-body therapies for the treatment of fibromyalgia. A systematic review. *J Rheumatol*, 27 (12):2911-2918.
- Häntzschel HB, K. 1999. Das Fibromyalgiesyndrom. *Fortschr Med* 117: 26-31.
- Hassett AL, Radvanski DC, Vaschillo EG, Vaschillo B, Sigal LH, Karavidas MK, Buyske S, Lehrer PM. 2007. A pilot study of the efficacy of heart rate variability (HRV) biofeedback in patients with fibromyalgia. *Appl Psychophysiol Biofeedback*, 32 (1):1-10.
- Häuser W. 2002. Vorschläge für eine Schweregradeinteilung des Fibromyalgiesyndroms in der sozialgerichtlichen Begutachtung. *Med Sachverst* 98: 207-212.
- Häuser W. 2004. Fibromyalgiesyndrom - Subtypen und Schweregrade. . *Der Medizinische Sachverständige*, 100:11-16.

- Hausmann B. 2008. Veränderung der Herzratenvariabilität (HRV) während Low-Level- Energy- Laserakupunktur. DZA 51:17- 23.
- He J, Liu Y, Wu B. 2005. [Acupuncture and moxibustion evidence-based treatment method for peri arthritis of shoulder]. Zhongguo Zhen Jiu, 25 (2):103-106.
- Heine H. 1993. Anatomische Korrelate der Akupunkturpunkte. Spektrum der Wissenschaft, Juli: 16-21,
- Hellhammer DH, Wade S. 1993. Endocrine correlates of stress vulnerability. Psychother Psychosom, 60 (1):8-17.
- Hempfen. 2000a. Akupunktur - dtv - Atlas. 4. Auflage - München: Deutscher Taschenbuchverlag, S. 11-15. Aufl. München:
- Hempfen CH. 2000b. Akupunktur - dtv - Atlas. 4. Auflage - München: Deutscher Taschenbuchverlag, S. 288 - 290.
- Hench P. 1976. Nonarticular rheumatism, Twenty-second rheumatism review: review of the American and English literature for the year 1973 and 1974. Arthritis Rheum (suppl) 19: 1081-1089.
- Henningsen P. 2002 Fibromyalgie als somatoforme Störung? . Forsch Komplementärmed Klass Naturheilkd 9: 307.
- Henningsen P. 2004. [The psychosomatics of chronic back pain. Classification, aetiology and therapy]. Orthopäde, 33 (5):558-567.
- Henriksson KG. 1994. Chronic muscular pain: aetiology and pathogenesis. Baillieres Clin Rheumatol, 8 (4):703-719.
- Henriksson KG. 2003. Fibromyalgia--from syndrome to disease. Overview of pathogenetic mechanisms. J Rehabil Med, (41 Suppl):89-94.
- Henriksson KG, Bengtsson A, Larsson J, Lindstrom F, Thornell LE. 1982. Muscle biopsy findings of possible diagnostic importance in primary fibromyalgia (fibrositis, myofascial syndrome). Lancet, 2 (8312):1395.
- Hoffmann B, T. Bär. 1994. Reaktion der Hautoberflächentemperatur - ein Vergleich zwischen Verum und Placebo - Laserstimulation am Akupunkturpunkt Di 4. Dtsch Zschr f Akup 37: S 28 - 32,
- Hopkins JT, McLoda TA, Seegmiller JG, David Baxter G. 2004. Low-Level Laser Therapy Facilitates Superficial Wound Healing in Humans: A Triple-Blind, Sham-Controlled Study. J Athl Train, 39 (3):223-229.
- Hui KK, Liu J, Makris N, Gollub RL, Chen AJ, Moore CI, Kennedy DN, Rosen BR, Kwong KK. 2000. Acupuncture modulates the limbic system and subcortical

- gray structures of the human brain: evidence from fMRI studies in normal subjects. *Hum Brain Mapp*, 9 (1):13-25.
- Huskisson EC. 1974. Measurement of pain. *Lancet*, 2 (7889):1127-1131.
- Irnich D, Beyer A. 2002. [Neurobiological mechanisms of acupuncture analgesia]. *Schmerz*, 16 (2):93-102.
- Irnich D, Winklmeier S, Beyer A, Peter K. 2002. [Electric stimulation acupuncture in peripheral neuropathic pain syndromes. Clinical pilot study on analgesic effectiveness]. *Schmerz*, 16 (2):114-120.
- Jäckel W. 2003. *Ärzte Woche Zeitungsverlagsgesellschaft*, Wien online.
- Jackel WH. 1999. [Current status and perspectives of rehabilitation of musculoskeletal diseases]. *Z Arztl Fortbild Qualitätssich*, 93 (5):349-354.
- Jacobsen S. 1998. Physical biodynamics and performance capacities of muscle in patients with fibromyalgia syndrome. *Z Rheumatol*, 57 Suppl 2:43-46.
- Jaschko G, Hepp U, Berkhoff M, Schmet M, Michel BA, Gay S, Sprott H. 2007. Serum serotonin levels are not useful in diagnosing fibromyalgia. *Ann Rheum Dis*, 66 (9):1267-1268.
- Känel JU, C.; Anders, C. 2006. Körperwahrnehmungsschulung - eine effektive Option für Patienten mit einem Fibromyalgiesyndrom. *Der Schmerz*, 20:112.
- Kaplan KH, Goldenberg DL, Galvin-Nadeau M. 1993. The impact of a meditation-based stress reduction program on fibromyalgia. *Gen Hosp Psychiatry*, 15 (5):284-289.
- Katz DL, Greene L, Ali A, Faridi Z. 2007. The pain of fibromyalgia syndrome is due to muscle hypoperfusion induced by regional vasomotor dysregulation. *Med Hypotheses*,
- Khadra M, Ronold HJ, Lyngstadaas SP, Ellingsen JE, Haanaes HR. 2004. Low-level laser therapy stimulates bone-implant interaction: an experimental study in rabbits. *Clin Oral Implants Res*, 15 (3):325-332.
- Kim SH. 2007. Skin biopsy findings: implications for the pathophysiology of fibromyalgia. *Med Hypotheses*, 69 (1):141-144.
- King PR. 1989. Low level laser therapy- a review. *Lasers in medical science*, 4:141-150.
- Klüber G. 1999. Untersuchungen zur Infektiologie chronisch idiopathischer Schmerzsyndrome. Inauguraldissertation, Medizinische Fakultät der Universität Würzburg, Würzburg 1999.

- Klüber G, Karch H, Goebel A, Schedel R, Sprotte G. 2000. Seropositivity for *Campylobacter jejuni* and human pathogenic *Yersiniae* in patients with chronic pain. Nice,
- Klußmann R. 1992. Psychosomatische Medizin 2. Auflage. Aufl.
- Klußmann R. 1998. Psychosomatische Medizin. 4te Aufl. Berlin Heidelberg: Springer Verlag.
- Koenig C, Stevermer J. 1999. Acupuncture in the treatment of fibromyalgia. J Fam Pract, 48 (7):497.
- Koolmann J, Röhm, KH. 1998. Taschenatlas der Biochemie. 2te Aufl. Stuttgart, New York: Thieme.
- Kroenke KH, L. 2001. Symptoms research: a fertile field. Ann Intern Med 134: 801-802.
- Krötlinger M. 1979. Zur Anwendung des Lasers in der Akupunktur. Erfahrungsheilkunde, 28:512.
- Langer H, W. Lange. 1998. Vergleichende Untersuchungen zum Transmissions- und Absorptionsverhalten menschlichen Gewebes bei Bestrahlung mit HeNe-Laser, Infrarot-Laser und Infrarot-Emitterdiode. Akupunktur in Theorie und Praxis 26 (4): S 205- 210,
- Leiber B. 1990. Die klinischen Syndrome. 7. Aufl. München,: Urban und Schwarzenberg.
- Leventhal LJ. 1999. Management of fibromyalgia. Ann Intern Med, 131 (11):850-858.
- Likar R, Bernatzky G. 2007. [Improvement of pain therapy in Austria]. Schmerz, 21 (3):277.
- Litscher G. 2003. Cerebral and peripheral effects of laser needle-stimulation. Neurol Res, 25 (7):722-728.
- Litscher G. 2004a. Effects of acupressure, manual acupuncture and Laserneedle acupuncture on EEG bispectral index and spectral edge frequency in healthy volunteers. Eur J Anaesthesiol, 21 (1):13-19.
- Litscher G. 2006. Electroencephalogram--entropy and acupuncture. Anesth Analg, 102 (6):1745-1751.
- Litscher G, Schikora D. 2002. Cerebral vascular effects of non-invasive laserneedles measured by transorbital and transtemporal Doppler sonography. Lasers Med Sci, 17 (4):289-295.

- Litscher G, Wang L, Schwarz G, Schikora D. 2005. [Increases of intracranial pressure and changes of blood flow velocity due to acupressure, needle and laser needle acupuncture?]. *Forsch Komplementarmed Klass Naturheilkd*, 12 (4):190-195.
- Litscher G, Wang L, Huber E, Schikora D, Schwarz G. 2004a. [Quantification of gender specific thermal sensory and pain threshold before and after laser needle stimulation]. *Biomed Tech (Berl)*, 49 (5):106-110.
- Litscher G, Nemetz W, Smolle J, Schwarz G, Schikora D, Uranus S. 2004b. [Histological investigation of the micromorphological effects of the application of a laser needle--results of an animal experiment]. *Biomed Tech (Berl)*, 49 (1-2):2-5.
- Litscher G, Rachbauer D, Ropele S, Wang L, Schikora D, Fazekas F, Ebner F. 2004c. Acupuncture using laser needles modulates brain function: first evidence from functional transcranial Doppler sonography and functional magnetic resonance imaging. *Lasers Med Sci*, 19 (1):6-11.
- Litscher G, Schikora D. 2004b. *Lasernadel- Akupunktur*. 1te Aufl. Lengrich, Berlin, Bremen, Miami, Riga, Viernheim, Wien, Zagreb: Pabst.
- Luban-Plozza B. 2002. *Der Arzt als Arznei*. 1te Aufl. Deutscher Ärzteverlag.
- Lucas C, van Gemert MJ, de Haan RJ. 2003. Efficacy of low-level laser therapy in the management of stage III decubitus ulcers: a prospective, observer-blinded multicentre randomised clinical trial. *Lasers Med Sci*, 18 (2):72-77.
- Lundeberg T, Lund I. 2007. Are reviews based on sham acupuncture procedures in fibromyalgia syndrome (FMS) valid? *Acupunct Med*, 25 (3):100-106.
- Luyten P, Houdenhove BV. 2006. Cortisol secretion and symptoms in patients with fibromyalgia: Comment on the article by McLean et al. *Arthritis Rheum*, 54 (7):2345-2346.
- Marcus HS, J.; Gerbershagen, H., Rolke, R.; Treede, RD. 2007. QST-Profil bei Patienten mit Fibromyalgie - korreliert es mit klinischem Schmerz und mit Druckempfindlichkeit? *Der Schmerz*, [Suppl 1]:77-78.
- Marques AB. 1985. [Laser beams--their history, physical concepts and medical applications]. *Rev Port Estomatol Cir Maxilofac*, 26 (2):149-167.
- Martin DP, Sletten CD, Williams BA, Berger IH. 2006. Improvement in fibromyalgia symptoms with acupuncture: results of a randomized controlled trial. *Mayo Clin Proc*, 81 (6):749-757.

- Masi AT. 1998. Concepts of illness in populations as applied to fibromyalgia syndromes: a biopsychosocial perspective. *Z Rheumatol*, 57 Suppl 2:31-35.
- Mayhew E, Ernst E. 2007. Acupuncture for fibromyalgia--a systematic review of randomized clinical trials. *Rheumatology (Oxford)*, 46 (5):801-804.
- Meischner U, C. 2008. Einfluss von seriellen Nadel-Akupunkturreizen auf das psychische Gesamtbild bei Patientn mit einem Fibromyalgiesyndrom, Dissertationschrift Jena:
- Melchart D, Streng A, Hoppe A, Brinkhaus B, Becker-Witt C, Hammes M, Irnich D, Hummelsberger J, Willich SN, Linde K. 2005a. The acupuncture randomised trial (ART) for tension-type headache--details of the treatment. *Acupunct Med*, 23 (4):157-165.
- Melchart D, Streng A, Hoppe A, Brinkhaus B, Witt C, Wagenpfeil S, Pfaffenrath V, Hammes M, Hummelsberger J, Irnich D, Weidenhammer W, Willich SN, Linde K. 2005b. Acupuncture in patients with tension-type headache: randomised controlled trial. *BMJ*, 331 (7513):376-382.
- Mendell LM, Wall PD. 1965. Responses of Single Dorsal Cord Cells to Peripheral Cutaneous Unmyelinated Fibres. *Nature*, 206:97-99.
- Mense S. 2006. Triggerpunkte und Tender points: Dasselbe Phänomen oder unterschiedliche Genese? *Phys Med Rehab Kuror*, 16:212-218.
- Mense S. 2008. Muskelschmerz: Mechanismen und klinische Bedeutung. *Deutsches Ärzteblatt*, 105:214.
- Mester E, Szende B, Gartner P. 1968a. [The effect of laser beams on the growth of hair in mice]. *Radiobiol Radiother (Berl)*, 9 (5):621-626.
- Mester E, Sellyei M, Tota GJ. 1968b. [Laser beam effect on the growth of the Ehrlich ascites tumor]. *Arch Geschwulstforsch*, 32 (3):201-206.
- Mester E, Mester AF, Mester A. 1985. The biomedical effects of laser application. *Lasers Surg Med*, 5 (1):31-39.
- Mester E, Ludany G, Sellyei M, Szende B. 1968c. [On the biologic effect of laser rays]. *Bull Soc Int Chir*, 27 (1):68-73.
- Mester E, Juhasz J, Varga P, Karika G. 1968d. Lasers in clinical practice. *Acta Chir Acad Sci Hung*, 9 (3):349-357.
- Mester E, Ludany G, Vajda J, Razgha A, Karika J, Tota J. 1968e. [On the effect of laser beams on bacterial phagocytosis of leukocytes]. *Acta Biol Med Ger*, 21 (3):317-321.

- Moldofsky H. 1989a. Sleep and fibrositis syndrome. *Rheum Dis Clin North Am*, 15 (1):91-103.
- Moldofsky H. 1989b. Sleep-wake mechanisms in fibrositis. *J Rheumatol Suppl*, 19:47-48.
- Moldofsky H. 1989c. Nonrestorative sleep and symptoms after a febrile illness in patients with fibrositis and chronic fatigue syndromes. *J Rheumatol Suppl*, 19:150-153.
- Moldofsky H. 1989d. Sleep influences on regional and diffuse pain syndromes associated with osteoarthritis. *Semin Arthritis Rheum*, 18 (4 Suppl 2):18-21.
- Moldofsky H, Lue FA. 1980. The relationship of alpha and delta EEG frequencies to pain and mood in 'fibrositis' patients treated with chlorpromazine and L-tryptophan. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*, 50 (1-2):71-80.
- Muller W, Kelemen J, Stratz T. 1998. Spinal factors in the generation of fibromyalgia syndrome. *Z Rheumatol*, 57 Suppl 2:36-42.
- Mutschler E, Schailble HG, Vaupel P 2007. *Anatomie, Physiologie, Pathophysiologie des Menschen*. Aufl. Stuttgart: Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH.
- Nampiaparampil DE, Shmerling RH. 2004. A review of fibromyalgia. *Am J Manag Care*, 10 (11 Pt 1):794-800.
- Natvig B, Bruusgaard D, Eriksen W. 1998. Physical leisure activity level and physical fitness among women with fibromyalgia. *Scand J Rheumatol*, 27 (5):337-341.
- Neeck G. 1998. From the fibromyalgia challenge toward a new bio-psycho-social model of rheumatic diseases. *Z Rheumatol*, 57 Suppl 2:A13-16.
- Nelson PJ, Tucker S. 2006. Developing an intervention to alter catastrophizing in persons with fibromyalgia. *Orthop Nurs*, 25 (3):205-214.
- Norregaard J, Bulow PM, Danneskiold-Samsoe B. 1994. Muscle strength, voluntary activation, twitch properties, and endurance in patients with fibromyalgia. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 57 (9):1106-1111.
- Norregaard J, Bulow PM, Lykkegaard JJ, Mehlsen J, Danneskiold-Samsoe B. 1997. Muscle strength, working capacity and effort in patients with fibromyalgia. *Scand J Rehabil Med*, 29 (2):97-102.
- O'Malley PG, Balden E, Tomkins G, Santoro J, Kroenke K, Jackson JL. 2000. Treatment of fibromyalgia with antidepressants: a meta-analysis. *J Gen Intern Med*, 15 (9):659-666.

- Offenbächer MuS, C. 2000. Life-Events bei Patienten mit Fibromyalgie (FM), Thema: Wissenschaftliche Beiträge (Internetpublikation), Phys Med Rehab Kuror, Internetpublikation.
- Offenbaecher M, Ackenheil M. 2005. Current trends in neuropathic pain treatments with special reference to fibromyalgia. *CNS Spectr*, 10 (4):285-297.
- Offenbaecher M, Glatzeder K, Ackenheil M. 1998. Self-reported depression, familial history of depression and fibromyalgia (FM), and psychological distress in patients with FM. *Z Rheumatol*, 57 Suppl 2:94-96.
- Offenbaecher M, Waltz M, Schoeps P. 2000. Validation of a German version of the Fibromyalgia Impact Questionnaire (FIQ-G). *J Rheumatol*, 27 (8):1984-1988.
- Oswald J, Salemi S, Michel BA, Sprott H. 2008. Use of the Short-Form-36 Health Survey to detect a subgroup of fibromyalgia patients with psychological dysfunction. *Clin Rheumatol*,
- Othenin-Girard P. 1997. [Excimer laser: history, development and comparison of equipment]. *Bull Soc Belge Ophtalmol*, 266:11-20.
- Ott VR. 1972. Möglichkeiten der physikalischen Medizin bei rheumatischen Erkrankungen. *Therapiewoche*, 22:498.
- Parrish JA, Anderson RR, Harrist T, Paul B, Murphy GF. 1983. Selective thermal effects with pulsed irradiation from lasers: from organ to organelle. *J Invest Dermatol*, 80 Suppl:75s-80s.
- Pongratz DE, Spath M. 1998. Morphologic aspects of fibromyalgia. *Z Rheumatol*, 57 Suppl 2:47-51.
- Pöntinen PJ, Pothmann, R. . 1993a. Laser in der Akupunktur. Aufl. Stuttgart: Hippokrates Verlag.
- Pöntinen PJ, R. Pothmann. 1993b. Laser in der Akupunktur. Aufl. Stuttgart: Hippokrates.
- Popp FA. 2006. Visualisierung von meridianähnlichen Ausbreitungspfaden nach optischer Reizung im infraroten Spektralbereich- vorläufige Ergebnisse. *Deutsche Zeitschrift für Akupunktur* 01/2006, 49:6 - 16.
- Popp FA, Nagl W. 1988. Concerning the question of coherence in biological systems. *Cell Biophys*, 13 (3):218-220.
- Popp FA, Schaumloffel E, Bohm P, Herrmann K, Kramer J. 1974. [Biosignals in the control of cell metabolism: a resonance hypothesis for carcinogenesis (author's transl)]. *MMW Munch Med Wochenschr*, 116 (8):381-384.

- Popp FA, Li KH, Mei WP, Galle M, Neurohr R. 1988. Physical aspects of biophotons. *Experientia*, 44 (7):576-585.
- Popp FA, Nagl W, Li KH, Scholz W, Weingartner O, Wolf R. 1984. Biophoton emission. New evidence for coherence and DNA as source. *Cell Biophys*, 6 (1):33-52.
- Price DD, McGrath PA, Rafii A, Buckingham B. 1983. The validation of visual analogue scales as ratio scale measures for chronic and experimental pain. *Pain*, 17 (1):45-56.
- Rachishev A. 1976. Biologische Wirkung von Laserstrahlen. Aufl. Alma-Ata: Maudrich Verlag.
- Raphael KG, Janal MN, Nayak S, Schwartz JE, Gallagher RM. 2004. Familial aggregation of depression in fibromyalgia: a community-based test of alternate hypotheses. *Pain*, 110 (1-2):449-460.
- Raspe H. 1995. A database for back (axial skeletal) pain. *Rheum Dis Clin North Am*, 21 (2):559-579.
- Raspe H, Cellarius J, Mau W, Wasmus A, von Gierke S. 1994. [Guidelines for social medicine assessment and evaluation of primary fibromyalgia]. *Gesundheitswesen*, 56 (11):596-598.
- Rattemeyer M, Popp FA, Nagl W. 1981. Evidence of photon emission from DNA in living systems. *Naturwissenschaften*, 68 (11):572-573.
- Revill SI, Robinson JO, Rosen M, Hogg MI. 1976. The reliability of a linear analogue for evaluating pain. *Anaesthesia*, 31 (9):1191-1198.
- Richter K, H. Becke (Hrsg.). 1995. Akupunktur - Tradition, Theorie, Praxis. 3. Auflage - Berlin, Wiesbaden: Ullstein Mosby, S. 120 - 122. Aufl. Berlin - Wiesbaden:
- Riedel W, Layka H, Neeck G. 1998. Secretory pattern of GH, TSH, thyroid hormones, ACTH, cortisol, FSH, and LH in patients with fibromyalgia syndrome following systemic injection of the relevant hypothalamic-releasing hormones. *Z Rheumatol*, 57 Suppl 2:81-87.
- Riedel W, Schlapp U, Leck S, Netter P, Neeck G. 2002. Blunted ACTH and cortisol responses to systemic injection of corticotropin-releasing hormone (CRH) in fibromyalgia: role of somatostatin and CRH-binding protein. *Ann N Y Acad Sci*, 966:483-490.

- Rivera J, Gonzalez T. 2004. The Fibromyalgia Impact Questionnaire: a validated Spanish version to assess the health status in women with fibromyalgia. *Clin Exp Rheumatol*, 22 (5):554-560.
- Rolke R, Magerl W, Campbell KA, Schalber C, Caspari S, Birklein F, Treede RD. 2006. Quantitative sensory testing: a comprehensive protocol for clinical trials. *Eur J Pain*, 10 (1):77-88.
- Romberg H. 2001. Wie wirkt (Laser) - Licht? *CO MED*, 11:27-33.
- Rossy LA, Buckelew SP, Dorr N, Hagglund KJ, Thayer JF, McIntosh MJ, Hewett JE, Johnson JC. 1999. A meta-analysis of fibromyalgia treatment interventions. *Ann Behav Med*, 21 (2):180-191.
- Russell IJ. 1998. Neurochemical pathogenesis of fibromyalgia. *Z Rheumatol*, 57 Suppl 2:63-66.
- Russell IJ, Fletcher EM, Michalek JE, McBroom PC, Hester GG. 1991. Treatment of primary fibrositis/fibromyalgia syndrome with ibuprofen and alprazolam. A double-blind, placebo-controlled study. *Arthritis Rheum*, 34 (5):552-560.
- Salemi S, Aeschlimann A, Gay RE, Michel BA, Gay S, Kaeser L, Sprott H. 2003a. Expression and localization of opioid receptors in muscle satellite cells: no difference between fibromyalgia patients and healthy subjects. *Arthritis Rheum*, 48 (11):3291-3293.
- Salemi S, Rethage J, Wollina U, Michel BA, Gay RE, Gay S, Sprott H. 2003b. Detection of interleukin 1beta (IL-1beta), IL-6, and tumor necrosis factor-alpha in skin of patients with fibromyalgia. *J Rheumatol*, 30 (1):146-150.
- Samborski W, Stratz T, Sobieska M, Mennet P, Muller W, Schulte-Monting J. 1992. [Intraindividual comparison of whole body cold therapy and warm treatment with hot packs in generalized tendomyopathy]. *Z Rheumatol*, 51 (1):25-30.
- Sandberg M, Lindberg LG, Gerdle B. 2004. Peripheral effects of needle stimulation (acupuncture) on skin and muscle blood flow in fibromyalgia. *Eur J Pain*, 8 (2):163-171.
- Saskin P, Moldofsky H, Lue FA. 1986. Sleep and posttraumatic rheumatic pain modulation disorder (fibrositis syndrome). *Psychosom Med*, 48 (5):319-323.
- Schaffer M, Sroka R, Fuchs C, Schrader-Reichardt U, Schaffer PM, Busch M, Duhmke E. 1997. Biomodulative effects induced by 805 nm laser light irradiation of normal and tumor cells. *J Photochem Photobiol B*, 40 (3):253-257.

- Schaible HG. 2002. Neurophysiologische Aspekte chronischer Befindlichkeitsstörungen. *Forsch Komplementärmed Klass Naturheilkd* 9: 307 - 308,
- Schikora D. 2001. LASER Needle, Europäisches Patent EP01/08504
- Schindl A, Schindl M, Pernerstorfer-Schon H, Schindl L. 2000. Low-intensity laser therapy: a review. *J Investig Med*, 48 (5):312-326.
- Schlebusch KP, Maric-Oehler W, Popp FA. 2005. Biophotonics in the infrared spectral range reveal acupuncture meridian structure of the body. *J Altern Complement Med*, 11 (1):171-173.
- Schmidt K. 1987. Hyperthermie und Fieber. Wirkungen bei Mensch und Tier. klinik, Pathologie, Immunologie, Wirkungen auf Arthritiden. Aufl. Stuttgart: Hippokrates.
- Schmidt K. 1991. Generalisierte Tendomyopathie (Fibromyalgie): Differentialdiagnose, Therapie und Prognose. *Z gesamte Inn Med* 46: 370-374.
- Schmidt KL. 1995. Lehrbuch der physikalischen Medizin und Reahabilitation: Phototherapie. Aufl. Stuttgart: Fischer.
- Schmidt KL. 2000. Whole body hyperthermia induction of soluble tumor necrosis factor receptors: implications for rheumatoid diseases. *J Rheumatol*, 27 (9):2281-2282.
- Schmidt KL, Ott VR. 1976. [Experimental aspects of hyperthermia treatment in chronic arthritis]. *Verh Dtsch Ges Rheumatol*, 4:535-540.
- Schmidt KLHGS. 1997. Analgetic effects of moderate whole body hyperthermia on fibromyalgia (a pilot study). *J Oncol* 29 (Suppl. 4 a):505.
- Schmidt RP, Ward AA, Jr., Wolfe WJ. 1956. Failure of hyperthermia to activate experimental epileptogenic foci in monkey. *J Pediatr*, 48 (2):180-186.
- Schmitt N, H.U. Gerbershagen. 1990. The Mainzer pain Staging System (MPSS) for chronic pain. *Pain*, Suppl 5: 328,
- Schmitt NTS, H.U. Gerbershagen. 1996. The application of the Mainzer Pain Staging System (MPSS) in a multicenter study of chronic pain patients in Germany. Abstracts, 8th World Congress on Pain, August 17 - 22, Seattle. IASP - Press: 194,
- Schochat T, Raspe H. 2003. Elements of fibromyalgia in an open population. *Rheumatology (Oxford)*, 42 (7):829-835.

- Schochat T, Beckman, .C. 2003. Soziodemographie, Risikofaktoren und Reproduktionsanamnese bei Fibromyalgie. Ergebnisse einer bevölkerungsbezogenen Studie. *Z Rheumatol* 62: 46-59.
- Schoen US, G.; Jahn, H. 1995. Möglichkeiten und Ergebnisse von stationären Rehabilitationsmaßnahmen bei Patienten mit Fibromyalgiesyndrom Weissenburg:
- Schreiber U, Eitner, K.H., Smolenski, U, Uhlemann, C. 1991. Laser als Physiotherapiemittel in der Rheumatologie. *Phys Rehab Kur Med*, 1:41-45.
- Schreiber U. KP. 1996. Automatisierte Pressure - Algometrie an periostalen und muskulären Messpunkten am Beispiel dosierter Kaltluftapplikationen. *Phys Rehab Kur Med* 6: 87 - 89,
- Secretan M, Kuhn D, Soubrane G, Coscas G. 1997. Long-term visual outcome of choroidal neovascularization in pathologic myopia: natural history and laser treatment. *Eur J Ophthalmol*, 7 (4):307-316.
- Seidel U. 2002a. Randomisierte, kontrollierte Doppelblindstudie zur dosierten Lasertherapie an Akupunkturpunkten und klassische Akupunktur bei zervikaler Tendomyose [Dissertation]. Jena 2002:
- Seidel U, Uhlemann, C. 2002b. Behandlung der zervikalen Tendomyose. *Dt Zeitschrift für Akupunktur*, 4:258-269.
- Simms RW. 1994. Controlled trials of therapy in fibromyalgia syndrome. *Baillieres Clin Rheumatol*, 8 (4):917-934.
- Simms RW. 1996a. Fibromyalgia syndrome: current concepts in pathophysiology, clinical features, and management. *Arthritis Care Res*, 9 (4):315-328.
- Simms RW. 1996b. Is there muscle pathology in fibromyalgia syndrome? *Rheum Dis Clin North Am*, 22 (2):245-266.
- Singh BB, Berman BM, Hadhazy VA, Creamer P. 1998. A pilot study of cognitive behavioral therapy in fibromyalgia. *Altern Ther Health Med*, 4 (2):67-70.
- Singh BB, Wu WS, Hwang SH, Khorsan R, Der-Martirosian C, Vinjamury SP, Wang CN, Lin SY. 2006. Effectiveness of acupuncture in the treatment of fibromyalgia. *Altern Ther Health Med*, 12 (2):34-41.
- Sprott H. 2003. What can rehabilitation interventions achieve in patients with primary fibromyalgia? *Curr Opin Rheumatol*, 15 (2):145-150.
- Sprott H, Franke S, Kluge H, Hein G. 1998. Pain treatment of fibromyalgia by acupuncture. *Rheumatol Int*, 18 (1):35-36.

- Sprott H, Jeschonneck M, Grohmann G, Hein G. 2000. [Microcirculatory changes over the tender points in fibromyalgia patients after acupuncture therapy (measured with laser-Doppler flowmetry)]. *Wien Klin Wochenschr*, 112 (13):580-586.
- Sprotte G. 2002. Ansätze zur Pathogenese und Therapie des Fibromyalgiesyndroms. *Forsch Komplement Med* (2002), 9:306-312.
- Staud R, Rodriguez ME. 2006. Mechanisms of disease: pain in fibromyalgia syndrome. *Nat Clin Pract Rheumatol*, 2 (2):90-98.
- Staud R, Vierck CJ, Cannon RL, Mauderli AP, Price DD. 2001. Abnormal sensitization and temporal summation of second pain (wind-up) in patients with fibromyalgia syndrome. *Pain*, 91 (1-2):165-175.
- Strobel E, Wild, J .und Müller, W. 1998. Interdisziplinäre Gruppentherapie für die Fibromyalgie. *Z Rheumatol* 57: 89-94.
- Strobel ES, Wild J, Muller W. 1998. [Interdisciplinary group therapy for fibromyalgia]. *Z Rheumatol*, 57 (2):89-94.
- Stroppe H. 1999. Physik für Studenten der Natur - und Technikwissenschaften. 11te Aufl. Leipzig: Fachbuchverlag Leipzig.
- Stux G, N. Stiller, B. Pomeranz. 1993. Akupunktur - Lehrbuch und Atlas. 4. Auflage - Berlin, Heidelberg, New York: Springer, S. 410.
- Tander B, Gunes S, Boke O, Alayli G, Kara N, Bagci H, Canturk F. 2008. Polymorphisms of the serotonin-2A receptor and catechol-O-methyltransferase genes: a study on fibromyalgia susceptibility. *Rheumatol Int*, 28 (7):685-691.
- Tebbe JJ, Ortmann E, Schumacher K, Monnikes H, Kobelt P, Arnold R, Schafer MK. 2004. Cocaine- and amphetamine-regulated transcript stimulates colonic motility via central CRF receptor activation and peripheral cholinergic pathways in fed, conscious rats. *Neurogastroenterol Motil*, 16 (4):489-496.
- Ten R. 1683. *Dissertatio de Arthritide, mantissa schematica de acupuncture*. Aufl. London: • Leers.
- Teschke M. 1997. Dosis - Wirkung - Relation therapeutischer Laserapplikationen niedriger Energiedichte - Literaturübersicht und Modelluntersuchungen [Dissertationsschrift] FSU Jena
- Testa MA, Simonson DC. 1996. Assesment of quality-of-life outcomes. *N Engl J Med*, 334 (13):835-840.

- Tew JM, Jr., Tobler WD. 1983. The laser: history, biophysics, and neurosurgical applications. *Clin Neurosurg*, 31:506-549.
- Thompson ME, Barkhuizen A. 2003. Fibromyalgia, hepatitis C infection, and the cytokine connection. *Curr Pain Headache Rep*, 7 (5):342-347.
- Thorsen H, Gam AN, Svensson BH, Jess M, Jensen MK, Piculell I, Schack LK, Skjott K. 1992. Low level laser therapy for myofascial pain in the neck and shoulder girdle. A double-blind, cross-over study. *Scand J Rheumatol*, 21 (3):139-141.
- Toellner R. 2000. *Illustrierte Geschichte der Medizin*. 1te Aufl. Augsburg: Bechtermünz.
- Tölle T. 2007. Mitteilung Deutscher Schmerzkongress Berlin:
- Torpy DJ, Chrousos GP. 1996. The three-way interactions between the hypothalamic-pituitary-adrenal and gonadal axes and the immune system. *Baillieres Clin Rheumatol*, 10 (2):181-198.
- Tsai YY, Lin JM. 2000. Natural history of central islands after laser in situ keratomileusis. *J Cataract Refract Surg*, 26 (6):853-858.
- Tuner J, Hode L. 1998. It's all in the parameters: a critical analysis of some well-known negative studies on low-level laser therapy. *J Clin Laser Med Surg*, 16 (5):245-248.
- Turk DC, Okifuji A, Sinclair JD, Starz TW. 1998. Interdisciplinary treatment for fibromyalgia syndrome: clinical and statistical significance. *Arthritis Care Res*, 11 (3):186-195.
- Uhlemann C. 1991. *Die Applikationsfrequenz des Ultraschalls als Physiotherapiemittel bei rheumatischen Erkrankungen*. Med Habil. Jena:
- Uhlemann C. 1993. [Pain modification in rheumatic diseases using different frequency applications of ultrasound]. *Z Rheumatol*, 52 (4):236-240.
- Uhlemann C. 2002a. Erklärungsmodelle zum Fibromyalgiesyndrom aus so genannter schulmedizinischer und naturheilkundlicher Sicht. *Forsch Komplementarmed Klass Naturheilkd* 2002;9:306-312,
- Uhlemann C. 2002b. [Alternative therapy in fibromyalgia. Only expensive or "interpersonal medicine"?]. *MMW Fortschr Med*, 144 (37):14.
- Uhlemann C. 2006. Physiotherapeutisch-naturheilkundliche Schmerztherapie. *Fortschritt und Fortbildung in der Medizin*, 30:24-29.
- Uhlemann C, Lange, U., Seidel, E. 2007a. *Grundwissen Rehabilitation, Physikalische Medizin, Naturheilverfahren*. Aufl. Bern: Huber.

- Uhlemann C, Strobel, I., Müller - Ladner, U., Lange, U. 2007b. Prospektive klinische Pilotstudie zur Wirksamkeit konditionierender Maßnahmen bei Patienten mit Fibromyalgie. *Aktuelle Rheumatologie* 2007, 32:27-33.
- Usuba M, Akai M, Shirasaki Y. 1998. Effect of low-level laser therapy (LLLT) on viscoelasticity of the contracted knee joint: comparison with whirlpool treatment in rats. *Lasers Surg Med*, 22 (2):81-85.
- Vanegas H, Schaible HG. 2004. Descending control of persistent pain: inhibitory or facilitatory? *Brain Res Brain Res Rev*, 46 (3):295-309.
- Viitanen JV. 2001. Feasibility of fitness tests in subjects with chronic pain (fibromyalgia): discordance between cycling and 2-km walking tests. *Rheumatol Int*, 21 (1):1-5.
- Wagner-Jauregg J. 1994. The history of the malaria treatment of general paralysis. 1946. *Am J Psychiatry*, 151 (6 Suppl):231-235.
- Wagner R. 2008. Lasergestützte Visualisierung der Akupunkturleitbahnen- 27. DGFAN Kongress Jena
- Walach H. 2008. Kommentar zu den GERAC- Studien. *Forsch Komplementmed* 15:49-54.
- Wall M. 1994. Fibromyalgia and myofascial pain syndromes *Textbook of pain*, Third edition, pp 475 - 483, London: Churchill Livingstone. Aufl.
- Warnke U. 1987. Der Dioden-Laser. *Deutsches Ärzteblatt - Ärztliche Mitteilungen* 1987, 44:2941.
- Watkins LR, Maier SF, Goehler LE. 1995. Immune activation: the role of pro-inflammatory cytokines in inflammation, illness responses and pathological pain states. *Pain*, 63 (3):289-302.
- Weber M. 2002. Lasernadeltherapie- eine Innovation der Akupunkturbehandlung. *Natura med*, 17
- Weiss T. 1997. *Schmerzen überall - Fibromyalgie*. 2te Aufl. München: Südwest:
- Weissbecker I, Floyd A, Dedert E, Salmon P, Sephton S. 2006. Childhood trauma and diurnal cortisol disruption in fibromyalgia syndrome. *Psychoneuroendocrinology*, 31 (3):312-324.
- Wessel A. 2002. Fibromyalgia- Behandlung nach einem naturheilkundlichen Gesamtkonzept. *Forsch Komplementmed Klass Naturheilkd*, 9:306-312.
- White KHM. 2001. Classification, epidemiology, and natural history of fibromyalgia. *Current Pain and Headache Reports* 5: 320-329.

- White KP, Nielson WR. 1995. Cognitive behavioral treatment of fibromyalgia syndrome: a followup assessment. *J Rheumatol*, 22 (4):717-721.
- White KP, Thompson J. 2003. Fibromyalgia syndrome in an Amish community: a controlled study to determine disease and symptom prevalence. *J Rheumatol*, 30 (8):1835-1840.
- White KP, Speechley M, Harth M, Ostbye T. 1999. The London Fibromyalgia Epidemiology Study: direct health care costs of fibromyalgia syndrome in London, Canada. *J Rheumatol*, 26 (4):885-889.
- White LA, Birnbaum HG, Kaltenboeck A, Tang J, Mallett D, Robinson RL. 2008. Employees with fibromyalgia: medical comorbidity, healthcare costs, and work loss. *J Occup Environ Med*, 50 (1):13-24.
- Wigers SH. 1996. Fibromyalgia outcome: the predictive values of symptom duration, physical activity, disability pension, and critical life events--a 4.5 year prospective study. *J Psychosom Res*, 41 (3):235-243.
- Williams DA. 2003. Psychological and behavioural therapies in fibromyalgia and related syndromes. *Best Pract Res Clin Rheumatol*, 17 (4):649-665.
- Williams DA. 2006. Utility of cognitive behavioral therapy as a treatment for insomnia in patients with fibromyalgia. *Nat Clin Pract Rheumatol*, 2 (4):190-191.
- Williams DA, Gracely RH. 2006. Biology and therapy of fibromyalgia. Functional magnetic resonance imaging findings in fibromyalgia. *Arthritis Res Ther*, 8 (6):224.
- Windeler J. 2008. Kritische Evaluation ist ein Wesensmerkmal ärztlichen Handelns. *Deutsches Ärzteblatt*, 11:502- 506.
- Wolfe F, Hawley DJ. 1998. Psychosocial factors and the fibromyalgia syndrome. *Z Rheumatol*, 57 Suppl 2:88-91.
- Wolfe F, Anderson J, Harkness D, Bennett RM, Caro XJ, Goldenberg DL, Russell IJ, Yunus MB. 1997. Health status and disease severity in fibromyalgia: results of a six-center longitudinal study. *Arthritis Rheum*, 40 (9):1571-1579.
- Wolfe F, Smythe HA, Yunus MB, Bennett RM, Bombardier C, Goldenberg DL, Tugwell P, Campbell SM, Abeles M, Clark P, et al. 1990. The American College of Rheumatology 1990 Criteria for the Classification of Fibromyalgia. Report of the Multicenter Criteria Committee. *Arthritis Rheum*, 33 (2):160-172.
- Wolfe F, Anderson J., Harkness D., Bennet RM., Caro XJ., Goldenberg DL., Russell IJ. and Yunus MB. 1997. A prospective, longitudinal, multicenter study of

- service utilization and costs in fibromyalgia. *Arthritis and Rheumatism* 40: 1560-1570.
- Wytenbach A. 1987. Das klinische Bild der generalisierten Tendomyopathie. Inauguraldissertation, Basel.
- Yilmaz F, Sahin F, Ergoz E, Deniz E, Ercalik C, Yucel SD, Kuran B. 2008. Quality of life assessments with SF 36 in different musculoskeletal diseases. *Clin Rheumatol*, 27 (3):327-332.
- Yunus M, Masi AT, Calabro JJ, Miller KA, Feigenbaum SL. 1981. Primary fibromyalgia (fibrositis): clinical study of 50 patients with matched normal controls. *Semin Arthritis Rheum*, 11 (1):151-171.
- Yunus MB. 1998. Genetic factors in fibromyalgia syndrome. *Z Rheumatol*, 57 Suppl 2:61-62.
- Yunus MB, Kalyan-Raman UP. 1989. Muscle biopsy findings in primary fibromyalgia and other forms of nonarticular rheumatism. *Rheum Dis Clin North Am*, 15 (1):115-134.

9. Anhang

Fragebogen zum Gesundheitszustand German SF-36

In diesem Fragebogen geht es um Ihre Beurteilung Ihres Gesundheitszustandes. Der Bogen ermöglicht es, im Zeitverlauf nachzuvollziehen, wie Sie sich fühlen und wie Sie im Alltag zurechtkommen.

Bitte beantworten Sie jede der folgenden Fragen, in dem Sie bei den Antwortmöglichkeiten die Zahl ankreuzen, die am besten auf Sie zutrifft.

1. Wie würden Sie Ihren Gesundheitszustand im Allgemeinen beschreiben?

(Bitte kreuzen Sie nur eine Zahl an!)

Ausgezeichnet:	1
Sehr gut:	2
Gut:	3
Weniger gut:	4
Schlecht:	5

2. Im Vergleich zum vergangenen Jahr, wie würden Sie Ihren derzeitigen Gesundheitszustand beschreiben?

(Bitte kreuzen Sie nur eine Zahl an!)

Derzeit viel besser als vor einem Jahr:	1
Derzeit etwas besser als vor einem Jahr:	2
Etwas so wie vor einem Jahr:	3
Derzeit etwas schlechter als vor einem Jahr:	4
Derzeit viel schlechter als vor einem Jahr:	5

3. Im Folgenden sind einige Tätigkeiten beschrieben, die Sie vielleicht an einem normalen Tag ausüben. Sind Sie durch Ihren derzeitigen Gesundheitszustand bei diesen Tätigkeiten eingeschränkt? Wenn ja, wie stark?

(Bitte kreuzen Sie in jeder Zeile nur eine Zahl an!)

Tätigkeiten	Ja, stark eingeschränkt	Ja, etwas eingeschränkt	Nein, überhaupt nicht eingeschränkt
a) anstrengende Tätigkeiten, z.B. schnell laufen, schwere Gegenstände heben, anstrengenden Sport treiben	1	2	3
b) mittelschwere Tätigkeiten, z.B. einen Tisch verschieben, staubsaugen, kegeln, Golf spielen	1	2	3
c) Einkaufstaschen heben oder tragen	1	2	3
d) mehrere Treppenabsätze steigen	1	2	3
e) einen Treppenabsatz steigen	1	2	3
f) sich beugen, knien, bücken	1	2	3
g) mehr als 1 Kilometer zu Fuß gehen	1	2	3
h) mehrere Straßenkreuzungen weit zu Fuß gehen	1	2	3
i) eine Straßenkreuzung weit zu Fuß gehen	1	2	3
j) sich baden oder anzuziehen	1	2	3

4. Hatten Sie in den vergangenen 4 Wochen aufgrund Ihrer körperlichen Gesundheit irgendwelche Schwierigkeiten bei der Arbeit oder anderen alltäglichen Tätigkeiten im Beruf bzw. zu Hause?

(Bitte kreuzen Sie in jeder Zeile nur eine Zahl an!)

SCHWIERIGKEITEN	JA	NEIN
-----------------	----	------

a) Ich konnte nicht so lange wie üblich tätig sein	1	2
b) Ich habe weniger geschafft als ich wollte	1	2
c) Ich konnte nur bestimmte Dinge tun	1	2
d) Ich hatte Schwierigkeiten bei der Ausführung (z.B. Ich musste mich besonders anstrengen)	1	2

5. Hatten Sie in den vergangenen 4 Wochen aufgrund seelischer Probleme irgendwelche Schwierigkeiten bei der Arbeit oder anderen alltäglichen Tätigkeiten im Beruf bzw. zu Hause (z.B. weil Sie sich niedergeschlagen oder ängstlich fühlten)?

(Bitte kreuzen Sie in jeder Zeile nur eine Zahl an!)

SCHWIERIGKEITEN	JA	NEIN
a) Ich konnte nicht so lange wie üblich tätig sein	1	2
b) Ich habe weniger geschafft als ich wollte	1	2
c) Ich konnte nicht so sorgfältig wie üblich arbeiten	1	2

6. Wie sehr haben Ihre körperliche Gesundheit oder seelische Probleme in den vergangenen 4 Wochen Ihre normalen Kontakte zu Familienangehörigen, Freunden, Nachbarn oder zum Bekanntenkreis beeinträchtigt?

(Bitte kreuzen Sie nur eine Zahl an!)

Überhaupt nicht:	1
Etwas:	2
Mäßig:	3
Ziemlich:	4
Sehr:	5

7. Wie stark waren Ihre Schmerzen in den vergangenen 4 Wochen?

(Bitte kreuzen Sie nur eine Zahl an!)

Ich hatte keine Schmerzen:	1
Sehr leicht:	2
Leicht:	3
Mäßig:	4
Stark:	5
Sehr stark:	6

8. Inwieweit haben die Schmerzen Sie in den vergangenen 4 Wochen bei der Ausübung Ihrer Alltagstätigkeit zu Hause und im Beruf behindert?

(Bitte kreuzen Sie nur eine Zahl an!)

Überhaupt nicht:	1
Ein bisschen:	2
Mäßig:	3
Ziemlich:	4
Sehr:	5

9. In diesen Fragen geht es darum, wie Sie sich fühlen und wie es Ihnen in den vergangenen 4 Wochen gegangen ist.

(Bitte kreuzen Sie in jeder Zeile die Zahl an, die Ihrem Befinden am ehesten entspricht!) Wie oft waren Sie in den vergangenen 4 Wochen...

(Bitte kreuzen Sie in jeder Zeile nur eine Zahl an!)

BEFINDEN	Immer	Meistens	Ziemlich oft	Manchmal	Selten	Nie
a) ... voller Schwung?	1	2	3	4	5	6
b) ... sehr nervös?	1	2	3	4	5	6
c) ... so niedergeschlagen, dass Sie nichts aufheitern konnte?	1	2	3	4	5	6
d) ... ruhig und gelassen?	1	2	3	4	5	6

e) ... voller Energie?	1	2	3	4	5	6
f) ... entmutigt und traurig?	1	2	3	4	5	6
g) ... erschöpft?	1	2	3	4	5	6
h) ... glücklich?	1	2	3	4	5	6
i) ... müde?	1	2	3	4	5	6

10. Wie häufig haben Ihre körperliche Gesundheit oder seelischen Probleme in den vergangenen 4 Wochen Ihre Kontakte zu anderen Menschen (Besuche bei Freunden, Verwandten, usw.) beeinträchtigt?

(Bitte kreuzen Sie nur eine Zahl an!)

Immer:	1
Meistens:	2
Manchmal:	3
Selten:	4
Nie:	5

11. Inwieweit trifft jede der folgenden Aussagen auf Sie zu?

(Bitte kreuzen Sie in jeder Zeile nur eine Zahl an!)

AUSSAGEN	Trifft ganz zu	Trifft weitgehend zu	Weiß nicht	Trifft weitgehend nicht zu	Trifft überhaupt nicht zu
a) Ich scheine etwas leichter als andere krank zu werden	1	2	3	4	5
b) Ich bin genauso gesund wie alle anderen, die ich kenne	1	2	3	4	5
c) Ich erwarte, dass meine Gesundheit nachlasst	1	2	3	4	5
d) Ich erfreue mich ausgezeichneter Gesundheit	1	2	3	4	5

Fibromyalgiesyndrom (FMS)Druckalgometrie (kp/cm²)

Geschlecht:

Gruppe:

Datum	0	5	I	III
Kontrolle				
RR				
Puls				
VAS (gesamt)				

	re.	li.	re.	li.	re.	li.	re.	li.
Tender points								
M. trapezius p. deszendens								
Crista iliaca								
M. masseter (Angulus mandibulae)								
Knochen-Knorpel-Grenze 2.Rippe								
Lange Bizepssehne								
Epicondylus radialis								
Daumensehne								
Trochanter major								
Pes anserinus								
Malleolus medialis								
Os occipitale								
Kontrollpunkte								
M. erector trunci lumb.								
Oberschenkel hinten Mitte								
Unterschenkel Mitte Wade								
Glutealregion								
Oberschenkel vorn Mitte								

--	--	--	--	--	--	--	--	--

APPENDIX

The German version of the FIQ.

1. Vorgehensweise: Für die Fragen 1-10 bitte jeweils die Nummer mit einem Kreis markieren, die am besten Ihren Zustand in der letzten Woche beschreibt. Falls Sie irgendeine der aufgeführten Tätigkeiten normalerweise nicht ausführen, so bitte streichen sie diese Frage.

Waren Sie in der Lage	immer	meist	gelegentlich	nie
a. Einkaufen zu gehen	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
b. Wäsche mit Waschmaschine und Trockner zu erledigen	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
c. Essen vorzubereiten	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
d. Geschirr mit der Hand zu waschen	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
e. Teppichvorleger staubzusaugen	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
f. Betten zu machen	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
g. um einige Häuserblocks zu gehen	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
h. Freunde oder Verwandte zu besuchen	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
i. Hof- oder Gartenarbeit zu erledigen	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
j. Auto zu fahren	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

2. Von den 7 Tagen der letzten Woche: an wievielen Tagen haben sie sich wohlgefühlt?

0 1 2 3 4 5 6 7

3. An wievielen Tagen der letzten Woche konnten Sie aufgrund Ihrer Fibromyalgie nicht Ihrer Arbeit nachgehen? Falls Sie nicht außerhalb des Hauses arbeiten, bitte diese Frage unbeantwortet lassen.

0 1 2 3 4 5

Vorgehensweise: Für die verbleibenden Punkte, bitte die Stelle auf der Linie markieren, die am besten Ihren Zustand in der vergangenen Woche beschreibt.

4. Als sie während der vergangenen Woche arbeiteten, wie stark haben Schmerzen oder andere Symptome Ihrer Fibromyalgie Ihre Arbeitsfähigkeit eingeschränkt?

Keine Probleme _____ große Schwierigkeiten bei der Arbeit

5. Wie ausgeprägt waren Ihre Schmerzen?

Keine Schmerzen _____ sehr starke Schmerzen

6. Wie müde sind sie gewesen?

nicht müde _____ sehr müde

7. Wie müde haben Sie sich am Morgen nach dem Aufstehen gefühlt?

gut ausgeruht _____ sehr müde
aufgewacht _____ aufgewacht

8. Wie schlimm war Ihre Steifigkeit?

keine Steifigkeit _____ ausgeprägte Steifigkeit

9. Wie nervös oder aufgeregt haben Sie sich gefühlt?

nicht aufgeregt _____ sehr aufgeregt

10. Wie depressiv haben sie sich gefühlt?

nicht
depressiv

sehr
depressiv

Allgemeiner Symptomenscore

Diagnosebogen - Fibromyalgie				
	ja			nein
Symptome	stark	mäßig	kaum	nie
Schmerzdruckpunkte				
Allgemeine Muskelschmerzen				
Gelenkschmerzen				
Rückenschmerzen				
Gefühl, als seien die Hände geschwollen				
sichtbare geschwollene Hände/Füße/Gesicht				
Morgensteifheit				
Kopfschmerzen				
morgens, das Gefühl der Zerschlagenheit				
Gefühl, schlecht geschlafen zu haben				
Migräne				
Depressionen				
Angstgefühle				
Panikattacken				
starke Müdigkeit am Tage				
Unverträglichkeit				
häufiger Durchfall				
Reizblase				
schmerzhafte Regelblutung				
verlängerte Regel				
Schwindelgefühle				
Antriebsschwäche				
unregelmässige Herzfrequenz				

Gefühl von Kribbeln, Prickel oder Taub sein in den Händen				
erhöhte Temperaturen oder das Gefühl erhöhter Temperatur				
kleine fleckenförmige Blutungen, blaue Flecke unter der Haut				
erhöhtes Kältegefühl (teilweise Lilafärbung der Hände und d Füße)				
verminderte sexuelle Lust				
Potenzstörungen				
Hörprobleme(Ohrgeräusche, Pfeifen im Ohr				
trockene Schleimhäute in Auge und Mund				
trocken Schleimhäute der Scheide				
krampfartige Unterleibsbeschwerden				
Vergesslichkeit				
flüchtige Gesichtsausfälle				
Entzündung der Rachenschleimhaut				
Atemwegsprobleme				
Haarausfall				
Stuhlverstopfung, verzögerte Kotentleerung				
Schmerzempfindung, schon bei bloßer Berührung der Haut				
erhöhte Geräuschempfindlichkeit, überlautes Hören von Geräuschen				
beständiger schmerzhafter Stuhl- oder Harndrang				
Wetterfühlbarkeit				
erschwertes Harnlassen gegen Widerstand				
vermehrte Schweißabsonderung, verbunden mit penetrantem Geruch				
Brennen der Haut im Bereich der Wange				
Druck und Enge über dem Herzen				
Neigung zu Thrombosen				
Ekzeme, Hautausschlag				
Heiserkeit				
allgemeine Allergien				
verstärkte Venenzeichnung				

Tremor (Zittern in den Händen)				
Wassereinlagerungen, vor allem morgens in Gesicht und Hände				
starkes Kribbeln in den Beinen				
Gewichtszunahme tagsüber bis zu 2 kg (Nacht wieder verschwindend)				
geringe Leistungsfähigkeit				

Danksagung

Mein erster Dank gebührt Frau Prof. Dr. med. C. Uhlemann für die Überlassung des Themas und die beständig hochwertige, kritische und engagierte Betreuung bei der Anfertigung der Dissertation. Es ist ihr unverwechselbarer Ansporn, ihr Lob, ihre Energie und Konsequenz, die mich immer wieder zum Beenden der Arbeit motiviert haben.

Weiterhin danke ich Herrn Dr. sc. rer. nat. D. Schikora für das Überlassen des LASERneedle® Gerätes und immer wieder neue Impulse und Anregungen während meiner Arbeit mit seinem von Ihm entwickelten und patentierten Gerät.

Ein weiterer Dank gilt Frau Doris Loth, Kompetenzzentrum Naturheilverfahren der FSU Jena, für die immerwährende Bereitschaft und Hilfe bei der Auswertung der Daten, im Kampf mit Computerprogrammen, sowie für persönliche Aufmunterungen.

Besonderer Dank gilt Herrn Dr. R. Vollandt, vom Institut für medizinische Statistik, der durch seine ruhige und sachliche Art Licht in das „statistische Chaos“ gebracht hat.

Meiner Familie danke ich neben großer Unterstützung im Studium, für alles: tiefe Liebe, Vertrauen, unermüdliche Aufmunterung, unbeschwerte Zeiten zu Hause und die Verbreitung einer gewissen Leichtigkeit.

Lebenslauf

Name: Große

Vorname: Karsten

Geburtsdatum: 07.02.1973

Geburtsort: Jena

Familienstand: ledig

Anschrift: Carl – Orff - Strasse 15
07743 Jena

Vorschulbildung: 1976 – 1979 Kindergarten in Hermsdorf

Schulbildung: 1979 – 1989 Besuch der Polytechnischen Oberschule
„Dr. Theodor Neubauer“ in Hermsdorf
Abschluss: Mittlere Reife

1989 – 1993 Ausbildung zum Werkzeugmechaniker in
der ELEKTRONIKON GmbH i. L. Gera
Abschluss: Facharbeiter Werkzeugmechaniker

1994 – 1997 Ausbildung zum Physiotherapeuten an der
Privaten Berufsfachschule für Physiotherapie
in Bad Kösen
Abschluss: Physiotherapeut

1998 – 2000 Abitur am staatlichen Holzlandgymnasium
in Hermsdorf (Abendschule)
Abschluss: Allgemeine Hochschulreife

2000 – 2006 Studium der Humanmedizin an der FSU Jena

Abschlüsse:

Sep 02	Physikum
Sep 03	1. Staatsexamen
Sep 05	2. Staatsexamen
Nov 06	3. Staatsexamen

2001 - 2005: Tutor in der Anatomie I und II
bei Frau OÄ Dr. Fröber (Anatomie I) und bei
Herrn Professor Dr. Gustav Jirikowski (Anatomie II)

2002 – 2008:	Promotionsarbeit im Institut Physiotherapie (ab 2005 im Kompetenzzentrum für Naturheilverfahren Klinik für Innere Medizin II) mit dem Thema: „Einfluss einer Low – Level-Lasertherapie an Akupunkturpunkten auf Befindlichkeit und Schmerz bei Patienten mit einem Fibromyalgiesyndrom (FMS)“ <u>Doktormutter:</u> Frau Prof. Dr. med. C. Uhlemann
2005 – 2006	Praktisches Jahr: <ol style="list-style-type: none"> 1. Tertial: 03.10.05 – 22.01.06 Universitätsspital Zürich – Dermatologie bei Prof. G. Burg 2. Tertial: 13.02.06 – 02.06.06 FSU Jena – Chirurgie (Unfallchirurgie) bei Prof. Hofmann/ Prof. Lungershausen 3. Tertial: 05.06.06 – 22.09.06 Kreiskrankenhaus Rudolstadt – Innere Medizin bei PD Dr. med. habil. Meier
Zivildienst:	1993 – 1994 Alten- und Pflegeheim Bielefeld und Evangelischer Kindergarten in Schkölen
Arbeitsverhältnisse:	1997/1998 Physiotherapie Witzel/Feuchtwangen und Halter – Institut Bad Wildbad/Sindelfingen
	1998 Klinikum der FSU Jena im Bereich physikalische Medizin Arbeitsbereich „Chirurgie“ (Schwangerschaftsvertretung)
	1998/1999 Saale- Reha- Klinikum I Bad Kösen in der Badeabteilung als med. Bademeister /Masseur (Krankenvertretung)
	1999 Physiotherapie Sandra Fielauf in Jena (Schwangerschaftsvertretung)
	2000 Physiotherapie Zimmermann/ Ruskiewicz in Bürgel
	Seit 12/2006 Klinik für Neurochirurgie Jena bei Herrn Univ. Prof. R. Kalff; Facharztweiterbildung zum Neurochirurgen
Approbation :	11/2006

Ehrenwörtliche Erklärung

Hiermit erkläre ich, dass mir die Promotionsordnung der medizinischen Fakultät der Friedrich-Schiller-Universität bekannt ist,

ich die Dissertation selbst angefertigt habe und alle von mir benutzten Hilfsmittel, persönlichen Mitteilungen und Quellen in meiner Arbeit angegeben sind,

mich folgende Personen bei der Auswahl und Auswertung des Materials sowie bei der Herstellung des Manuskripts unterstützt haben:

Frau Prof. Dr. med. Christine Uhlemann Leiterin des Kompetenzzentrum für Naturheilverfahren Klinik für Innere Medizin II der Friedrich-Schiller-Universität Jena,

Herr Dr.sc.rer.nat. D. Schikora vom Institut für Physik und Optoelektronik der Universität Paderborn

Frau Doris Loth, Kompetenzzentrum für Naturheilverfahren Klinik für Innere Medizin II der Friedrich-Schiller-Universität Jena,

Dr. rer. nat. Rüdiger Vollandt vom Institut für Medizinische Statistik, Informatik und Dokumentation der Friedrich-Schiller-Universität Jena.

die Hilfe eines Promotionsberaters nicht in Anspruch genommen wurde und dass Dritte weder unmittelbar noch mittelbar geldwerte Leistungen von mir für Arbeiten erhalten haben, die im Zusammenhang mit dem Inhalt der vorgelegten Dissertation stehen,

dass ich die Dissertation noch nicht als Prüfungsarbeit für eine staatliche oder andere wissenschaftliche Prüfung eingereicht habe und

dass ich die gleiche, eine in wesentlichen Teilen ähnliche oder eine andere Abhandlung nicht bei einer anderen Hochschule als Dissertation eingereicht habe.

Jena, dem 06.05.2008

Karsten Große